

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой

д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Е. Л.



17.03.2016г

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Диссертация «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» выполнена в лаборатории интенсивной терапии ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Сокол Евгения Владимировна в 2007 г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московскую Медицинскую Академию им. И.М.Сеченова по специальности «лечебное дело», диплом с отличием.

В 2015 г. окончила очную аспирантуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2016 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Научный руководитель: Васильев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии ревматических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Сокол Евгении Владимировны «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» выполнена по проблеме «Ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой», тема № 337 «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (государственный регистрационный номер: 01200900996). Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования по теме «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» (протокол № 1 от 14 января 2011 г.).

Личное участие автора в получении научных результатов.

Автором проведен анализ данных медицинской литературы, посвященной исследуемой проблеме, подробно изложенный в литературном обзоре. В соответствии с целью работы определены критерии включения, задачи исследования, материалы и необходимые методы исследования. Проанализирована картотека историй болезни пациентов, обследованных в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» с 2002 по 2010 г. и осуществлен набор пациентов согласно критериям включения. Из пациентов, включенных в основную группу исследования (52 человека), непосредственно автором были обследованы/пролечены 42 пациента, поступивших на первичное обследование в ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой» или находившихся под наблюдением в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний. Результаты обследования каждого пациента занесены в разработанную автором тематическую карту. В соответствии с планом исследования полученные данные занесены в общую электронную базу.

Диссертантом изучены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена статистическая обработка данных. Результаты проведенной работы сопоставлены с данными других авторов, сформулированы выводы, разработан алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3, предложены рекомендации для практического применения.

Степень достоверности полученных результатов

В работе представлены результаты обследования 52 человек с диагнозом IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3), установленного строго по международным критериям диагностики (H. Umehara [etal.], 2012). Важной особенностью описанной когорты является то, что пациенты набирались на ревматологическом приеме, который ведут сотрудники лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

Использование международных критериев диагностики IgG4-C3 позволило диссертанту полноценно сравнить российскую когорту с когортами пациентов с IgG4-C3, описанными в других странах. Результаты проведенного исследования подтвердили склонность IgG4-C3 к системности (поражению 2 и более органов), также выявлено многообразие вариантов течения заболевания, определены и подробно охарактеризованы клинико-лабораторные проявления основных локализаций IgG4-C3, с которыми может столкнуться ревматолог в своей практике, а также их динамика на фоне различных схем терапии.

Статистическая обработка материала выполнена с применением программ MS Excel и R (версия 3.2.2) корректно, на достаточном объеме клинического материала, на современном уровне, с использованием значительного количества статистических показателей, что позволило автору получить обоснованные данные для формулирования основных положений, вытекающих из полученных результатов.

Научная новизна исследования.

Впервые в России представлена подробная клинико-лабораторная характеристика большой когорты пациентов с IgG4-C3, диагностированным в ревматологическом стационаре строго по международным критериям диагностики IgG4-C3, и выявлены ее особенности. *

Выявлена новая манифестация IgG4-C3 с деструкцией костей позвоночника, ранее не описанная в медицинской литературе.

Определена частота В-клеточной клональной лимфопротиферации у пациентов с IgG4-C3.

Также впервые представлено описание клинического случая IgG4+ MALT-лимфомы слезной железы, ассоциированной с IgG4-C3.

Впервые в России и в мире показана возможность применения комбинированной терапии циклофосфамидом (ЦФ) с низкими дозами глюкокортикоидов (ГК) в качестве терапии первой линии для лечения IgG4-C3 орбит, слюнных желез и забрюшинного пространства.

Практическая значимость

Выявлена высокая частота (более 20% пациентов) В-клеточной клональной лимфопротиферации у пациентов с IgG4-связанным воспалением орбиты, сиалоаденитом и РПФ, что предполагает возможность развития лимфопротиферативных заболеваний (ЛПЗ) на фоне длительного течения IgG4-C3.

Разработаны подходы к лечению IgG4-C3, не требующие назначения высоких доз пероральных ГК.

Разработан и представлен алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3, позволяющий проводить дифференциальный диагноз и своевременно выявлять возможные осложнения IgG4-C3 в виде развития ЛПЗ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в работе клиники ФГБНУ "НИИР им. В. А. Насоновой" с целью диагностики IgG4-C3 и проведения дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, предложенные схемы терапии применяются для лечения пациентов с верифицированным IgG4-C3. Материалы диссертации используются при проведении практических занятий и чтении лекций врачам-ординаторам.

Ценность работы

Предложенный алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3 будет способствовать более раннему выявлению IgG4-C3 и его возможных лимфопротиферативных осложнений.

Автором предложены различные схемы лечения пациентов с IgG4-C3, отличные от терапии пероральными ГК. Впервые показано, что терапия ЦФ на фоне малых доз (2,5-5 мг/сут) ГК не уступает по эффективности и переносимости "золотому стандарту" терапии IgG4-C3 - высоким дозам ГК и ритуксимабу. Подтверждена высокая эффективность терапии ритуксимабом в качестве стартовой терапии для индукции и поддержания ремиссии заболевания. Показана хорошая переносимость и отсутствие серьезных нежелательных эффектов терапии ЦФ. Также прослежены исходы заболевания в зависимости от схемы терапии

Соответствие диссертационной работы требованиям п.14 Положения о присуждении ученых степеней

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Диссертационная работа выполнена непосредственно автором. Заимствования материалов или отдельных результатов отсутствуют.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях: в устных докладах на II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 20–23 мая 2014 г.), на всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 27–29 мая 2015 г.), на конференции молодых ученых «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» в рамках научной конференции ревматологов «Терапия ревматических заболеваний: проблема эффективности и безопасности» (Москва, 19 октября 2015 г., награда за лучший научный доклад), на научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов — науке» в рамках XIII Всероссийской школы ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Терапевтические аспекты ревматологии» (Москва, 22 марта 2015 г., награда за лучший научный доклад), на заседании ревматологической секции московского терапевтического общества (июнь 2015 г.), а также в двух постерных докладах на II Международном симпозиуме по IgG4-С3 и ассоциированным заболеваниям (США, Гонолулу, 16–19 февраля 2014 г.), двух постерных докладах на EULAR-2015 (Италия, Рим, 10–13 июня 2015 г.).

Материалы диссертации достаточно полно отражены в печатных работах, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований (три статьи), а также в двух тезисах в материалах международного конгресса ревматологов EULAR — 2015 (Италия, Рим).

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» Сокол Евгении Владимировны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология. Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". На заседании присутствовало 33 человека из 39 членов учёного совета. Результаты голосования: "за" - 33 человека, "против" - нет, "воздержалось" нет, протокол № 5 от 9 февраля 2016 г.

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова