

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Абдулганиевой Дианы Ильдаровны на диссертационную работу Егоровой Ольги Николаевны «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно - исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 – ревматология и по специальности 14.01.10 — кожные и венерические болезни.

Актуальность темы исследования

Ревматологические заболевания (РЗ), ассоциированные с панникулитами (Пн), вызывают повышенный интерес у клиницистов. Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения определяет обращение больных с Пн к разным специалистам (ревматолог, терапевт, дерматолог, хирург, онколог и др.). Актуальность данной мультидисциплинарной проблемы также обусловлена неуклонным ростом инвалидизации пациентов с различными вариантами Пн. В современных условиях Пн рассматривают, как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. В литературе практически отсутствуют исследования по частоте встречаемости Пн как в популяции в целом, так и при РЗ. Нет ясности в этиологии и патогенезе возникновения Пн. На сегодняшний день отсутствует единая общепринятая классификация Пн. Рядом авторов предложено группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины.

Верификация диагноза Пн также является трудной задачей, особенно у пациентов ревматологического профиля, так как до сих пор нет четких

клинических, морфологических и лабораторных данных для определения этого состояния и разграничения с другими заболеваниями.

Отсутствие четких алгоритмов нередко приводит к несвоевременному распознаванию болезни, что влечет за собой неадекватную тактику лечения больных. Истинное клиническое и прогностическое значение Пн при РЗ остается недооцененным.

Особый интерес в практике ревматолога представляет идиопатический лобулярный Пн (ИЛП), который в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра относится к системным поражениям соединительной ткани, однако трудно с уверенностью сказать, является ли это заболевание редким или встречается часто среди РЗ.

Неясность многих вопросов клинического течения, дифференциальной диагностики, морфологических и лабораторных критериев послужила убедительным основанием для выполнения выбранного О.Н. Егоровой научного исследования. Автором сформулированы цель и задачи исследования, позволяющие комплексно решить поставленную проблему.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выбор цели исследования является убедительно обоснованным. В качестве ведущего направления работы О.Н. Егоровой была использована концепция разработки клинико-диагностической программы и принципов комплексной терапии панникулитов при ревматических заболеваниях с оценкой их прогноза на основании многолетнего проспективного наблюдения за когортой пациентов.

Задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, методы исследования, предназначенные для их решения, современны, обладают достаточной информативностью и надежностью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований и адекватными поставленным задачам методами статистической обработки.

Достоверность научных положений, выносимых на защиту, обусловлена достаточным объемом клинического материала (687 пациентов). Особо следует отметить длительность проспективной части исследования, которая составила 10 лет. Исследование Егоровой Ольги Николаевны выполнено на современном научно-методическом уровне. Автором были применены современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, включая исследование на генотипирование у 72 пациентов, морфологическое исследование биоптатов кожи с ПЖК – у 104 больных, КТ органов брюшной полости – у 21 больного, колоноскопию с биопсией – 11, позитронно-эмиссионную томографию – 12, иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи с ПЖК – у 11. В работе проведена тщательная сравнительная характеристика наиболее часто ассоциированных нозологических вариантов Пн – с саркоидозом, инфекцией и РЗ, с применением современных методов статистического анализа. Проанализирована исходное состояние и динамика большой группы пациентов РЗ с Пн, представлена клинико-лабораторная особенность септального панникулита (СПн) и лобулярного (ЛПн) у этих пациентов, охарактеризован ИЛП и другие РЗ с Пн, что позволило автору выявить определенные закономерности и сформулировать выводы.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается соответствующими актами о внедрении основных результатов в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минздрава России, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, МГРЦ городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова г. Москва.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Новизна работы десятилетнего наблюдения проспективного исследования большой когорты больных с Пн, выполненной Егоровой О.Н. заключается в разработке алгоритма ранней и дифференциальной диагностики, позволяющий более в 90% случаев классифицировать нозологический вариант Пн. Продемонстрированы данные о высокой частоте Пн и их структуре при РЗ, ассоциируемые с торпидным течением со II–III степенью активности основного заболевания, высокой частотой лихорадочной реакции, суставным синдромом, уплотнением кожи и ПЖК во II стадии, развитием поствоспалительного склероза и атрофии ПЖК.

Автором впервые выявлены возможные предикторы вариабельности клинических проявлений Пн при РЗ, определяющаяся специфичностью уровней лептина, ФНО- α и генотипированием полиморфизма (LEP19A/G) гена LEP, (-174) G/C гена ИЛ-6 и VNTR гена ИЛ-1RA. Последние могут рассматриваться как перспективное дифференциально-диагностическое направление в изучении патогенеза заболевания.

Продемонстрированы морфологические особенности Пн при РЗ, позволяющие выделить преимущественную локализацию патологических изменений в септах или дольках ПЖК, с признаками васкулита, что определяет их клинический вариант.

Диссертант впервые всесторонне охарактеризовал и разработал шкалу активности ИЛП, которая позволила определить основные дифференцированные принципы назначения терапии и оценке ее эффективности при данной патологии. Предложенную методику можно рассматривать как инновационный инструмент, играющий главную роль в современной концепции «Тreat to target» (обеспечение преимущества и контроля терапии, поддержание устойчивой ремиссии, снижение неблагоприятных реакций и др.).

Практические рекомендации основываются на полученных результатах диссертационного исследования, отличаются новизной, и, несомненно, станут полезным руководством в выборе тактики для врачей разных терапевтических специальностей.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материал диссертационного исследования Егоровой О.Н. изложен в 23 оригинальных статьях и 16 литературных обзорах в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, обсужден при представлении данных на российских и международных конференциях, по материалам которых опубликовано 76 тезисов, а также подана заявка на изобретение и издание учебно-методического пособия. Все вошедшие в исследование данные в полной мере отражены в печатных работах. Автореферат в полной мере отражает все основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования.

Диссертация Егоровой О.Н. является законченным научно квалификационным трудом, имеет традиционную структуру и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации представлен на 239 страницах. Указанные в работе литературные источники современны, количество их достаточно (всего 270) и соответствуют как теме, так и направлению исследования. Диссертация проиллюстрирована 48 таблицами, 59 рисунками, 4 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность и оценена изученность рассматриваемой проблемы. Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели. Раскрыта научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Указаны сведения об апробации и личный вклад автора.

Первая глава (обзор литературы) представлена на 33 страницах и содержит информацию о частоте, этиологии, патогенезе, классификации, особенностям и терапии Пн при РЗ и ИЛП. В представленном обзоре имеется анализ немногочисленных описательных исследований, посвященных этой проблеме, лишний раз подтверждая актуальность изучения этой проблемы.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена принципам отбора больных в исследование, критериям включения и исключения пациентов, описанию лабораторных и инструментальных методов диагностики. Следует отметить, что материал охарактеризован достаточно подробно и структурно. Следует отметить значительный объем клинического материала - в исследование включено 687 больных, а также представлен разработанный алгоритм ранней диагностики и дифференциального диагноза, клинические способы описания Пн. Протокол, представленный в данной главе, позволяет в полной мере оценить методику проведения исследования. Для статистической обработки результатов использовались современные и надежные методы статистики.

Третья глава посвящена клинической характеристике видов и вариантов Пн, и состоит из 6 подглав, в которых приводятся комплексная оценка 139 пациентов РЗ с Пн, генетические и морфологические аспекты Пн при РЗ. Шестая подглава состоит из 4 параграфов - описание группы больных ИЛП; особенностях форм и гендерных различий, анализа разработанной шкалы активности и основные принципы заболевания.

В обсуждении результатов исследования комплексно проанализированы собственные результаты и сопоставлены с данными литературы. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов.

Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, обоснованы и вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы четко и конкретно, реально выполнимы в клинической практике врача.

Содержание автореферата полностью отражает все основные положения диссертации.

В целом, работа выполнена добросовестно, и представляет несомненную ценность для практических ревматологов в решении сложных вопросов диагностики и выбора оптимальной терапии при Пн, особенно при ревматических заболеваниях.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Какие клинические и лабораторные признаки в дебюте заболевания, на Ваш взгляд, более характерны для пациентов с панникулито-подобной Т-клеточной лимфомой?

2. Какие основные направления дальнейших исследований по данной проблеме, Вы считаете, наиболее важными и перспективными?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умаляют достоинств диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Егоровой Ольги Николаевны на тему «Панникулиты при ревматических заболеваниях: диагностика, течение и принципы лечебной тактики», представленная на соискание степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук Белова Бориса Сергеевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной актуальной проблемы современной ревматологии – разработка алгоритма ранней и дифференциальной диагностики, позволяющий классифицировать нозологический вариант Пн.

По актуальности темы исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения

ученых степеней» (пп.9 -14), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.01.10 «Кожные и венерические болезни».

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой госпитальной терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(научная специальность 14.01.04 - Внутренние болезни),
доктор медицинских наук, профессор,

Абдулганиева Диана Ильдаровна

« 22 » мая

Подпись заведующей кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктора медицинских наук, профессора
Абдулганиевой Дианы Ильдаровны «Заверяю»



Подпись проф. Д.И. Абдулганиевой
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент О.Р.Радченко
« 22 » мая 20 19 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49.
Тел. (843) 236-03-93. e-mail: rector@kgmu.kcn.ru. Адрес официального сайта организации: <http://www.kgmu.kcn.ru>