

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки Российской Федерации) Баткаева Эдгема Абдулахатовича на диссертационную работу Пятиловой Полины Михайловны на тему: «Разработка диагностического алгоритма у пациентов с мастоцитозом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.10. – кожные и венерические болезни и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология в Диссертационный Совет Д.208.040.10 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность научного исследования

Актуальность проблемы мастоцитоза обусловлена широкой вариабельностью клинического течения патологического процесса и трудностью дифференциальной диагностики между различными формами заболевания, что требует междисциплинарного подхода в ведении данных пациентов. Кроме того, патогенез заболевания не до конца изучен, не существует единого алгоритма обследования пациентов с мастоцитозом, отсутствуют данные о соотношении встречаемости больных каждой формой

заболевания без системного процесса к общему числу больных этой патологией в российской популяции, не определены клинические предикторы системного мастоцитоза (СМ).

Современные методы диагностики заболевания основаны в первую очередь на комплексном обследовании костного мозга. Однако данный метод имеет ряд противопоказаний, возможно развитие осложнений, а также требуется специальная подготовка для проведения данной диагностической процедуры. Большинство пациентов имеет индолентную форму системного мастоцитоза и, следовательно, минимальные изменения в костном мозге, которые могут быть упущены в ходе трепанобиопсии, что требует поиска новых диагностических критериев СМ.

Дополнительными критериями диагностики СМ являются уровень сывороточной триптазы и мутация KIT D816V в крови или костном мозге. Однако диагностическая и прогностическая значимость данных методов изучена недостаточно.

Важными задачами медицинской науки и, в частности, дерматовенерологии, являются реализация основных канонов доказательной медицины в аспектах диагностики и терапии заболеваний, а также использование достижений фундаментальной науки для улучшения качества жизни пациентов в клинической практике. С этих позиций тему диссертационной работы Пятиловой Полины Михайловны, посвященной разработке и патогенетическому обоснованию обследования больных мастоцитозом с учетом выявленных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических особенностей заболевания, можно определить как актуальную.

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

В данной работе проводился анализ 30 больных мастоцитозом со статистической обработкой полученных данных и иллюстрацией материалов исследований, что позволило выделить соотношение кожной и системной

формы мастоцитоза у взрослых больных с поражением кожи, а также определить клинические и лабораторные критерии СМ.

Все больные обследованы согласно существующим критериям ВОЗ, включая современное молекулярно-генетическое исследование для определения количества мутантных аллелей KIT D816V в крови. Методы статистической обработки в данной работе надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и целям исследования и подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений.

Новизна исследования, полученных результатов

На основании клинических данных и результатов лабораторных тестов, автором впервые был разработан алгоритм обследования и даны рекомендации по тактике ведения пациентов с мастоцитозом. Впервые выявлены клинические и лабораторные предикторы системного процесса. Впервые в российской популяции изучено соотношение кожной и системной формы у взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи на основании критериев ВОЗ. Автором также впервые проведен сравнительный анализ полученных результатов лабораторных и молекулярно-биологических методов диагностики с клинической картиной заболевания на примере российской популяции.

Результаты диссертации отражены в 5 печатных работах, 2 из которых опубликованы в изданиях, рецензируемых ВАК.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Пятиловой П.М. имеет большое значение для науки и практики, так как отражает чувствительность существующих методов диагностики СМ и предлагает алгоритм обследования больных мастоцитозом с учетом полученных клинико-лабораторных данных. Результаты работы в целом позволят улучшить раннюю диагностику СМ и

дифференциальную диагностику подтипов мастоцитоза и, соответственно, своевременно подобрать адекватное лечение.

Кроме того, молекулярно-биологическое обследование всех больных мастоцитозом необходимо для прогнозирования эффективности таргетной терапии, являющейся актуальной в лечении пациентов с данной патологией.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Пятиловой Полины Михайловны построена по классической схеме, стилистически выверена, отличается логичностью и последовательностью изложения. Диссертационная работа изложена на 164 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 305 источников. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 21 таблицей. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Во «Введении» автором приведены научные данные, подтверждающие актуальность проблемы диагностики мастоцитоза и перечислены существующие методы обследования пациентов с данной патологией с указанием их преимуществ и недостатков. Были сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» автор описывает эпидемиологию, классификацию, этиопатогенез, клиническую картину и современные методы диагностики мастоцитоза, а также прогноз и методы лечения заболевания.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» детально описана общая характеристика больных, клинические, лабораторные, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. Для определения мутации KIT D816V в крови использованы два метода диагностики (прямое

секвенирование и количественный высокочувствительный аллель-специфический метод ПЦР) и проведен их сравнительный анализ.

В главе 3 «Результаты исследования» автором была описана общая характеристика всех 30 больных мастоцитозом и проведен сравнительный анализ между больными разными подтипами заболевания. По каждой группе пациентов были представлены данные относительно возраста дебюта и длительности течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и даны подробное описание степени поражения кожного покрова и тяжести симптомов, при наличии.

Автором были приведены результаты цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования костного мозга, уровня триптазы, результатов молекулярного исследования с использованием самого современного метода диагностики, оценка «В»- и «С»-признаков СМ, а также качества жизни и уровня депрессии пациентов с мастоцитозом.

Выявлена корреляция между уровнем триптазы и подтипом мастоцитоза, что может быть использовано с диагностической и прогностической целью. Выявлена высокая чувствительность аллель-специфического ПЦР-анализа в диагностике СМ, что значительно облегчит обследование пациентов с мастоцитозом и в будущем может заменить необходимость проведения трепанобиопсии у всех больных мастоцитозом. Кроме того, молекулярно-биологическое обследование больных мастоцитозом необходимо не только с диагностической целью, но и для выявления молекулярной мишени для таргетной фармакотерапии и прогнозирования ее эффективности.

В главе 4 «Заключение» автор подробно анализирует необходимость исключения системного процесса у всех взрослых больных с признаками мастоцитоза в коже и описывает трудности дифференциальной диагностики различных подтипов мастоцитоза, учитывая результаты исследования. Рассмотрены распространенные системные симптомы, диагностируемые у

больных мастоцитозом, имеющие важное прогностическое и диагностическое значение, а также необходимость наблюдения у врачей смежных специальностей. Эта глава показывает, что автор умеет проводить научный анализ полученных данных, основываясь не только на литературных источниках, но и на материалах собственного исследования.

Выводы и практические рекомендации вполне обоснованы и вытекают из данных проведенного диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертации нет, можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки, которые не носят принципиального характера.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертационной работы Пятиловой Полины Михайловны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Разработка диагностического алгоритма у пациентов с мастоцитозом», выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Теплюк Наталии Павловны и доктора медицинских наук, профессора Духанина Александра Сергеевича, можно сделать вывод, что по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - разработка алгоритма диагностики пациентов с мастоцитозом, имеющего существенное значение для дерматовенерологии и фармакологии, клинической фармакологии, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ № 842

от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.10 – кожные и венерические болезни, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Телефон: 8(495) 964-46-55
Email: dermrudn-fpk@yandex.ru

Баткаев Эдгем Абдулахатович

Подлинность подписи проф. Баткаева Э.А. «заверяю»

Ученый секретарь ФНМО МИ ФГАОУ ВО РУДН

Минобрнауки Российской Федерации

Кмн, доцент



/Доготарь О.А./