

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры токсикологии и клинической фармакологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России) Образцова Николая Владимировича 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 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) по специальностям 14.01.10 – кожные и венерические болезни и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность научного исследования

Актуальность проблемы изучения разных форм мастоцитоза обусловлена переменным прогнозом, гетерогенностью их клинической картины, требующей различного подхода к терапии, и сложностью дифференциальной диагностики. Кроме того, патогенез заболевания остается до конца не изученным, что вызывает большой интерес к изучению патогенетических механизмов развития различных форм мастоцитоза, понимание которых способно усовершенствовать диагностику и разработать таргетную терапию.

Существующие методы диагностики основаны, прежде всего, на комплексном обследовании костного мозга, включающем гистологическое и иммуногистохимическое исследования, однако данная процедура имеет ряд противопоказаний и возможность развития осложнений. В последнее время все больше внимания уделяется поиску биомаркеров агрессивного течения, что позволит прогнозировать исход заболевания и степень поражения внутренних органов. Представляет интерес также изучение клинических данных и их связь с результатами лабораторного и молекулярно-генетического исследований. Изучение мастоцитоза на молекулярно-генетическом уровне дает возможность идентифицировать мишени для разработки новых терапевтических препаратов, выявить потенциальные маркеры прогноза течения и ответа на лечение при данной патологии.

Указанные направления исследований помогут улучшить и ускорить дифференциальную диагностику подтипов мастоцитоза. В связи с этим, диссертационная работа Пятиловой Полины Михайловны, посвященная разработке диагностического алгоритма у больных мастоцитозом, представляется, несомненно, актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

Научная новизна результатов и выводов работы состоит в том, что автору удалось провести подробную сравнительную характеристику результатов гистологического и иммуногистохимического исследований костного мозга с клинико-anamnestическими, молекулярно-генетическими и лабораторными данными, а также показать диагностические возможности каждого из изучаемых методов при разных формах мастоцитоза. Впервые разработан алгоритм обследования взрослых больных мастоцитозом с поражением кожи и создана анкета, значительно облегчающая проведение диагностического поиска. Впервые в российской популяции изучено соотношение кожной и системной формы мастоцитоза на основании критериев ВОЗ. Принципиально важным является проведение генетического исследования в специализированной лаборатории. В ходе исследования продемонстрирована высокая диагностическая значимость выявления мутации KIT D816V в крови при использовании высокочувствительного метода исследования. Поиск генов-мишеней может быть использован для дифференциальной диагностики подтипов мастоцитоза и разработки новых подходов к его терапии.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений и современными методами исследования. Дизайн исследования и выбранные клинические, лабораторные и генетические методы соответствуют поставленным задачам. Статистическая обработка включала современные параметрические и непараметрические методы анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами собственных наблюдений. Сформулированные автором выводы соответствуют поставленным задачам, подтверждены убедительными фактическими данными и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Практическая значимость

В исследовании разработан пошаговый алгоритм диагностики пациентов с мастоцитозом. Выявленные предикторы системного процесса упрощают диагностический поиск и определяют перспективы прогнозирования степени поражения внутренних органов. Автором

разработан, обоснован и структурирован новый подход диагностики взрослых больных мастоцитозом и выявлены биомаркеры агрессивного процесса. Диссертационная работа Пятиловой П.М. имеет большое значение для дерматологической практики, так как показывает необходимость исключения системного процесса у всех взрослых больных с кожными проявлениями мастоцитоза. Своевременное обследование позволит вовремя направить больного к смежным специалистам и начать терапию.

Предложены конкретные рекомендации по диагностике пациентов с мастоцитозом. Результаты, полученные в диссертационной работе, могут быть использованы в научно-исследовательской и клинической практике, а также образовательном процессе кафедр дерматовенерологии и фармакологии.

Общая характеристика работы

Диссертация Пятиловой П.М. построена по традиционному плану, изложена на 164 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Автором осуществлен достаточно подробный анализ научной литературы по направлению исследования, отражающий современные представления о методах диагностики мастоцитоза. Работа хорошо структурирована содержит 21 таблицу и иллюстрирована 41 рисунком.

Диссертационное исследование выполнено на достаточном объеме клинического материала (30 больных мастоцитозом). Представлено достаточно четко описание критериев включения пациентов в исследование, невключения и исключения. Применяемые автором в диссертации клинические, лабораторные и генетические показатели информативны, современны и адекватны поставленным задачам. Выбранные статистические методы исследования позволили правильным образом осуществить обработку полученных результатов и сделать соответствующие выводы. В достаточно подробной форме отражена методология и структура разработанного автором дизайна исследования. Выполнив детальное изучение клинико-anamnestической характеристики пациентов, автор делает акцент на необходимость сопоставления с результатами лабораторного и молекулярно-генетического обследования. При наличии симптомов со стороны внутренних органов, таких как желудочно-кишечный тракт и костно-мышечная система, проводилось дополнительное обследование. Далее после оценки полученных результатов анализов, пациент направлялся к гематологу для проведения исследования костного мозга с последующим цитологическим, гистологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Заключение обобщает и анализирует полученные данные. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, соответствуют цели и задачам исследования. Они полностью обоснованы достаточным числом наблюдений, использованием современных клинических, лабораторных, генетических методов. Достоверность данных подтверждена статистически. Личный вклад автора в проведенное исследование несомненен.

Автореферат отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 2 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций. Результаты диссертации обсуждались на российских и международных научно-практических конференциях. Публикации соответствуют содержанию диссертационной работы.

Несмотря на то, что в тексте встречаются не очень удачные стилистические обороты, они не снижают общего хорошего впечатления. Принципиальных замечаний по поводу содержания и изложения диссертационной работы нет.

В порядке дискуссии хочется задать несколько вопросов.

1. Необходимо уточнить насколько актуальным на сегодняшний день остается гистологическое исследование кожи при мастоцитозе?

2. Необходимо ли проведение анкетирования с использованием всех опросников MC-QoL, DLQI, BDI и HADS для определения дальнейшей тактики ведения больных с мастоцитозом или для этого достаточно использование разработанного автором алгоритма и анкетирования по опроснику BDI?

3. На сколько лабораторные службы клинической базы, где проводится лечение мастоцитоза готовы к проведению генетических исследований по выявлению мутаций?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Пятиловой Полины Михайловны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по разработке диагностического алгоритма у взрослых больных мастоцитозом, имеющей большое значение для дерматологии и фармакологии, проведенное на основании комплексного клинико-анамнестического, лабораторного и молекулярно-генетического обследования.

Полученные автором результаты, научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, являются оригинальными,

обоснованными и достоверными, имеют прикладное значение. По актуальности выбранной темы, объему проведенных исследований, их методическому уровню, научной и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Пятиловой П.М. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 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

по специальности 14.00.20 – токсикология,

профессор кафедры токсикологии и клинической фармакологии

Академии постдипломного образования Федерального государственного

бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий

Федерального медико-биологического агентства» (Академия

постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)

Адрес организации: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

тел./факс: (495) 491-90-20;

E-mail: info@medprofedu.ru



Образцов Николай Владимирович

Подлинность подписи проф. Образцова Н.В. «заверяю».

Ученый секретарь Академии постдипломного образования

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

кандидат медицинских наук



Курзанцева О.О.