

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России Никитиной Натальи Михайловны на диссертацию Паниной Анны Александровны на тему: «Оптимизация диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, тиреоидной и ревматической патологией», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 – Внутренние болезни

Актуальность исследования

Диссертационная работа А. А. Паниной посвящена актуальнейшей проблеме коморбидности. Для всесторонней оценки состояния больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, необходимо учитывать их взаимное влияние. В настоящее время изучение коморбидности выделено в отдельное научное направление исследований.. Коморбидность пациентов терапевтического профиля имеет особое значение, так как именно врач-терапевт, как правило, является тем специалистом, к которому пациент обращается на первом этапе.

Ранее при изучении коморбидности какое-либо заболевание, имеющееся у определенной когорты пациентов, выделялось в качестве «основного» или «индексного», а другие сопутствующие состояния рассматривались в качестве «второстепенных», с позиций патогенетической связи с ним, или же как сопутствующие заболевания либо осложнения. В соответствии с новой парадигмой следует изучать весь комплекс заболеваний, имеющих у конкретного пациента, в их хронологической и патогенетической взаимосвязи, как равноправные состояния, способные влиять на качество жизни, эффективность терапии и прогноз заболевания.

На современном этапе развития медицинской науки расшифрованы патогенетические механизмы развития различных заболеваний – от ранних нарушений на молекулярном уровне до развернутых проявлений болезни. Обобщение результатов фундаментальных и клинических исследований последних двух десятилетий позволило создать представление о так называемых иммуноопосредованных заболеваниях.

Как известно, к иммуноопосредованным заболеваниям относятся иммунодефицитные, аутоиммунные, аллергические заболевания и

воспалительные заболевания, ассоциированные с присутствием инфекционных агентов. Продолжается поиск точек соприкосновения таких на первый взгляд разных заболеваний в русле единой системы взглядов о повреждающем действии на клетки и ткани организма различных иммунопатологических реакций, что обуславливает необходимость их изучения в рамках учения о коморбидности. Этот принцип при изучении внутренних заболеваний уже привел к созданию кардиоревматологического, кардиоренального и цереброкардиоренальный континуумов. В отношении иммуноопосредованной патологии данные взаимодействия изучены недостаточно.

Таким образом, сформулированный диссертантом новый оригинальный подход к решению проблемы оптимизации диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у больных с различной терапевтической патологией делает работу своевременной и актуальной.

Содержание работы и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа написана в традиционном классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с результатами собственным исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 222 отечественных и 161 зарубежных источников. Текст диссертации изложен на 342 страницах машинописного текста, иллюстрирован 68 рисунками и 42 таблицами.

Во **введении** автор обосновал актуальность и степень разработанности изучаемой проблемы. Методические подходы к их решению обоснованы и информативны. Обзор литературы написан грамотным литературным языком, используемые источники имеют непосредственное отношение к цели, задачам и предмету исследования. В данном разделе подробно рассматриваются вопросы изучения коморбидности, современные подходы к их диагностике и лечению, обосновывается выбор иммуноопосредованной коморбидной патологии данного диссертационного исследования. Автором проанализированы результаты исследований, дана трактовка результатов с учетом уровня доказательности. Глубокий анализ состояния проблемы иммуноопосредованной коморбидности позволил четко сформулировать цель и задачи исследования.

Вторая глава посвящена использующимся в диссертационном исследовании материалам и методам исследования. Используемые методы

современны, информативны и позволяют в полном объеме решить поставленные задачи. Количество больных, включенных в исследование, составляет суммарно 982 человека, что достаточно для корректной статистической и математической обработки. Используемые статистические методы современны и корректно применены с учетом поставленных задач. Исследование выполнено в соответствии с современными требованиями доказательной медицины.

Результаты собственных исследований представлены в 4 главах (главы 3-6).

Оценка особенностей иммуноопосредованной коморбидности проводилась в группах пациентов с различной иммуноопосредованной патологией – аутоиммунной (ревматоидный артрит, заболевания щитовидной железы), ассоциированной с присутствием инфекционного агента (хеликобактер-ассоциированные заболевания верхних отделов ЖКТ, рецидивирующие назофарингиты). **В качестве коморбидного иммуноопосредованного заболевания во всех группах рассматривался аллергический ринит.** И в начале изложения результатов исследования автор приводит доказательную базу, используя данные систематических обзоров, обосновывая выделение аллергического ринита как коморбидного иммуноопосредованного заболевания.

В каждой группе пациентов изучались особенности взаимного влияния коморбидных заболеваний, степень вовлечения в развитие патологического процесса иммунной системы. Были сформированы фенотипы (клинические портреты) пациентов каждой группы, представлены их клинические характеристики. Кроме того, оценивалась возможность применения различных методов лечения, оказывающих воздействие на иммунную систему, оценивался их позитивный и негативный эффект на коморбидные заболевания. Определено плеiotропное влияние узловой (HUB) терапии на течение коморбидных аллергических и аутоиммунных заболеваний (на примере применения метотрексата при ревматоидном артрите), аллергических и респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (применение изопринозина при вирусном назофарингите). Выделены группы факторов синдрома взаимного отягощения при сочетании назофарингита, ассоциированного с вирусом Эбштейн – Барра и аллергическим ринитом. Аллергенспецифическая терапия (АСИТ) рассмотрена как вариант узловой терапии для лечения ринита. Показаны ограничения использования метода у больных с коморбидностью.

В заключении кратко отражены основные этапы работы, полученные результаты и их обсуждение. Представлены убедительные доказательства коморбидности аллергического ринита как иммуноопосредованного коморбидного заболевания и отдельных заболеваний аутоиммунной и инфекционной (бактериальной и вирусной) природы. Автор продемонстрировал знание генетики, молекулярной биологии, патофизиологии, клинической медицины применительно к изучаемым нозологиям.

Выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и обосновывают необходимость использования данного подхода в общетерапевтической практике.

Таким образом, в проделанной работе продемонстрирован системный инновационный подход к ведению пациентов с иммуноопосредованной коморбидностью, в результате применения которого разработаны алгоритмы действия практического врача в случае выявления иммуноопосредованной коморбидности.

Оценка диссертации по достоверности и новизне полученных автором результатов

Достоверность полученных в работе результатов определяется на основании обследования достаточного числа пациентов - 982 взрослых пациента с различными терапевтическими заболеваниями, грамотного составления групп исследования, корректным выделением основной и группы сравнения в зависимости от поставленных задач, с учетом необходимого объема выборки для проведения достоверной статистической обработки.

Оригинальной и содержательной частью диссертационного исследования является проведенное с позиций доказательной медицины аналитическое научное исследование - систематический обзор. Данное исследование позволило обосновать выбор модели коморбидной иммуноопосредованной патологии у больных терапевтического профиля.

В работе использовались современные методы обследования, в том числе, аллергологические (риноскопия с оценкой риноцитогаммы, исследование специфических IgE к аллергенам), генетические методы исследования, оценка клеточного и гуморального иммунитета, гормонального статуса щитовидной железы, исследование бактериального и вирусного присутствия.

Полученные результаты обработаны с помощью современных методов статистического анализа, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Научные исследования Паниной А.А. отвечают современным требованиям. Анализ полученных результатов произведен корректно и сопоставлен с данными литературы.

В диссертационной работе, выполненной Паниной А.А., впервые концепция континуума иммуноопосредованной коморбидности рассмотрена применительно к заболеваниям щитовидной железы, ревматоидному артриту, хеликобактер-ассоциированным заболеваниям верхних отделов ЖКТ, рецидивирующим герпес-ассоциированным назофарингитам. Получены новые сведения о корреляционных связях иммунопатологических процессов у пациентов с коморбидными аутоиммунными и аллергическими заболеваниями. Сформировано понятие о пространстве и уровнях континуума иммуноопосредованных заболеваний, что расширяет понятийную базу коморбидных иммуноопосредованных заболеваний за счет введения в глоссарий континуума понятий «пространство континуума» и «уровень континуума».

Значимость для науки и практики

Значимость для науки и практики диссертационного исследования, выполненного А.А.Паниной, не вызывает сомнения. Впервые, в рамках аналитического научного исследования, изучены доказательные особенности коморбидности на модели аллергического ринита как иммуноопосредованного коморбидного заболевания. Системный подход к важнейшей проблеме курации пациентов с иммуноопосредованной коморбидности позволил сформировать концепцию континуума иммуноопосредованной коморбидности, обозначить пути профилактики прогрессирования иммуноопосредованных заболеваний.

Практическое значение диссертационной работы определяется решением актуальных клинических и социальных вопросов. Результаты представленной работы позволяют оптимизировать диагностику и лечение коморбидных иммуноопосредованных заболеваний в клинике внутренних болезней и могут использоваться в практическом здравоохранении. В работе особое внимание уделено возможностям применения узловой (HUB) терапии. Так, показано, что базисная терапия некоторых иммуноопосредованных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита, значимо уменьшает выраженность клинических проявлений аллергического ринита как коморбидного заболевания, что затрудняет его диагностику. В то

же время, взаимоотягощающее влияние герпес-ассоциированных назофарингитов и аллергического ринита может быть нивелировано за счет проведения противовирусной терапии.

Очевидно личное участие соискателя в проведении диссертационного исследования. Роль А. А. Паниной в разработке концепции и дизайна работы, анализе и обобщении полученных результатов не вызывает сомнения. Автором отобран достаточный и разнообразный клинический материал, соответствующий поставленным задачам; проведен комплексный анализ результатов клинического, лабораторного, инструментальных методов обследования больных с различными иммуноопосредованными терапевтическими заболеваниями.

Результаты работы А.А.Паниной внедрены в практику в медицинских организациях города Волгограда, являющихся клиническими базами кафедр Волгоградского государственного медицинского университета – кафедры внутренних болезней ИНМФО, кафедры иммунологии и аллергологии (ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3», ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2», ГУЗ «Поликлиника №30»). Материалы исследования использованы для преподавания курсов повышения квалификации и образовательных программ для ординаторов и курсантов, проходящих обучение на базах кафедры внутренних болезней и кафедры педиатрии и неонатологии (на курсе клинической аллергологии и иммунологии) ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

В автореферате в полной мере отражено содержание работы. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются, иллюстративный материал отражает существо проведенных исследований.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По материалам диссертационного исследования опубликовано 48 работ и приравненных к ним научных трудов, в том числе 31 работа в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

Результаты работы обсуждались на различных научных и образовательных мероприятиях.

В диссертации есть ряд неточностей технического характера, повторы информации, которые не принципиальны и не снижают качество выполненной работы. В автореферате в полной мере отражено содержание работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются, иллюстративный материал отражает существо проведенных исследований.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве приглашения к дискуссии прошу ответить на следующие возникшие в результате анализа работы **вопросы:**

1. Выделите группы пациентов с аллергическим ринитом (без наличия патологии щитовидной железы в анамнезе), которым перед началом АСИТ необходимо обследование тиреоидного статуса?

2. У больных РА чаще, чем в популяции встречается аутоиммунный тиреоидит. Обследовали ли Вы у пациентов с аллергическим ринитом и РА функцию щитовидной железы?

3. На чем было основано дополнительное назначение барьерной терапии именно у пациентов с ревматоидным артритом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Паниной А.А. на тему: «Оптимизация диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, тиреоидной и ревматической патологией», выполненная под руководством научных консультантов - доктора медицинских наук, профессора Сергея Владимировича Недогода, доктора медицинских наук, профессора Элеоноры Борисовны Белан, содержит научные результаты, позволяющие решить актуальную проблему оптимизации диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у больных с различной терапевтической патологией.

Это бесспорно свидетельствует о том, что данное исследование представляет собой законченный научный труд, а диссертационная работа Паниной Анны Александровны по актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановлений

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент **Никитина Наталья Михайловна** назначена официальным оппонентом по докторской диссертации Паниной Анны Александровны на тему «Оптимизация диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, тиреоидной и ревматической патологией», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. - внутренние болезни (медицинские науки) в диссертационный совет 21.2.005.04, действующий на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; тел. 8(8442)38-50-05; эл. почта: post@volgmed.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.volgmed.ru>).

Полное и сокращенное название организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
Местонахождение	Российская Федерация, г.Саратов
Почтовый адрес	410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112
Телефон	+7 (8452) 27-33-70, +7 (8452) 51-15-34
Адрес электронной почты	meduniv@sgmu.ru
Адрес официального сайта в сети интернет	sgmu.ru
Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание официального оппонента, предоставившего отзыв	Никитина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России
Список основных публикаций официального оппонента, близких к теме рецензируемой диссертационной работы	1. Волошинова Е.В., Никитина Н.М., Смирнова Н.Д., Егорова Е.В. Особенности течения АА-амилоидоза при ревматоидном артрите на фоне инфекции COVID-19 // Клиническая нефрология. - 2021. - Т.13. - №2. - С.72-75. 2. Никитина Н.М., Егорова Е.В. Психологические аспекты приверженности лечению больных ревматоидным артритом // В книге: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2020. Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием. Под редакцией В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. - 2020. - С. 132-133. 3. Никитина Н.М., Егорова Е.В., Мелехина И.Ф.,

Председателю диссертационного совета 21.2.005.04
при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России
профессору, д.м.н. Стаценко М.Е.

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Никитина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России подтверждаю свое согласие быть официальным оппонентом при защите диссертации Паниной Анны Александровны на тему «Оптимизация диагностики и лечения иммуноопосредованной коморбидности у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, тиреоидной и ревматической патологией», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 «внутренние болезни» в Диссертационном совете 21.2.005.04, созданном при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Согласна на включение моих персональных данных в аттестационное дело и их дальнейшую обработку. Не являюсь членом экспертного совета ВАК. О месте и дате защиты информирован.

Профессор кафедры госпитальной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Никитина Наталья Михайловна

Подпись д.м.н., доцента Никитиной Н.М. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Липатова Татьяна Евгеньевна

Контактная информация:

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112,
Тел. +7(927)227-02-67,
E-mail: nikina02@yandex.ru

Дата: « 20 » 01 2022 года