

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

кандидата медицинских наук, доцента, врача-дерматовенеролога  
медицинского центра «Proud clinic» Поплавской Натальи Борисовны  
на диссертационную работу Порошиной Ларисы Александровны  
«Диагностика и лечение ограниченной склеродермии, сочетанной с  
нарушениями обмена липопротеидов», представленную на соискание учёной  
степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.10 – кожные и венерические болезни

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по  
которым она представлена к защите**

Представленная диссертация Порошиной Ларисы Александровны  
«Диагностика и лечение ограниченной склеродермии, сочетанной с  
нарушениями обмена липопротеидов» по сформулированным цели, задачам,  
объекту и предмету исследования, совокупности решаемых вопросов,  
положениям, выносимым на защиту, полученным результатам, соответствует  
отрасли «Медицинские науки», паспорту специальности 14.01.10 – кожные и  
венерические болезни, утвержденному приказом Высшей аттестационной  
комиссии Республики Беларусь от 15.05.2018 № 125, формуле специальности,  
пунктам 1-4 раздела III. Области исследований. Учтены критерии разграничения  
со смежными специальностями, указанными в разделе V: 14.01.04 – внутренние  
болезни, 14.01.22 – ревматология, 14.03.09 – клиническая аллергология,  
иммунология.

### **Актуальность темы диссертации**

Хронические аутоиммунные заболевания соединительной ткани сегодня  
остаются актуальной проблемой современной медицины. Ограниченная  
склеродермия (ОС) значительно чаще регистрируется среди взрослого и детского  
населения у лиц женского пола. Заслуживает пристального внимания нередкое  
сочетание ОС с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением,  
нарушениями углеводного и липидного обмена. В литературе встречается  
несколько групп диагностических критериев, позволяющих объединить клинико-  
лабораторные изменения в синдром. Сочетание трех и более из следующих

критериев: абдоминальное ожирение, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня ХС ЛПВП, повышение уровня АД выше 130/85 мм рт. ст., повышение уровня глюкозы крови натощак выше 6,1 ммоль/л в научной литературе описывается как метаболический синдром (МС). По данным литературы в последние 25 лет регистрируется его устойчивый рост и распространенность во всем мире, приобретая характер «неинфекционной эпидемии XXI века». Учитывая схожие механизмы формирования патологического процесса при ОС и МС актуальность проведения комплексного анализа коморбидной патологии у пациентов ОС невозможно переоценить. Сегодня, согласно STEPS (принцип поэтапной реализации мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний, разработанный ВОЗ), повышение холестерина в крови, артериального давления и избыточная масса тела являются одними из ведущих факторов риска неинфекционных заболеваний. Таким образом, составляющие МС можно отнести к факторам риска, ухудшающим течение основного заболевания и прогноз. Стоит отметить отсутствие широкого применения современных доступных объективных методов диагностики, позволяющих оценить стадию заболевания и выраженность воспаления, в то время как полуколичественные индексы и шкалы субъективны и не позволяют определить раннее начало и продолжающийся хронический неинфекционный воспалительный процесс. Биопсия, как инвазивный метод, позволяет получить результат, отсроченный по времени. В связи с этим, разработка критериев, а также, внедрение доступных, неинвазивных чувствительных и специфичных объективных методов диагностики, позволяющих оценить активность воспалительного процесса и его стадии в момент проведения исследования, является одним из перспективных направлений современной медицины. Комплексный анализ полученных данных, исследование липидного профиля, показателей активности воспаления и фиброза, учет характера сочетанной патологии позволит реализовать персонифицированный подход к лечению пациента. Обоснование экономической эффективности и внедрение лекарственных препаратов, оказывающих влияние на основные звенья формирования патологического процесса при ОС в сочетании с нарушениями

обмена липопротеидов позволит улучшить результаты лечения и отдаленный прогноз.

**Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимым на защиту**

Диссертационное исследование Порошиной Л.А. «Диагностика и лечение ограниченной склеродермии, сочетанной с нарушениями обмена липопротеидов» обладает высокой степенью научной новизны, что подтверждается следующими принципиально новыми результатами:

Впервые изучена заболеваемость ОС в г. Гомеле в 2018–2022 гг. с распределением по возрасту и полу и сравнением полученных данных с показателем заболеваемости в РФ и в мире.

Впервые комплексно изучен и установлен характер коморбидной патологии при ОС, наиболее частое сочетание ОС с АГ и ожирением по абдоминальному типу, атерогенной дислипидемией с повышением уровня триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Установлены более высокие показатели уровня дистресса, представлена характеристика спектра психосоматических изменения у пациентов с ОС в сравнении с группой сравнения.

Выявлены статистически значимо более высокие концентрации маркеров воспаления (СРБ, ФНО-альфа), маркера фиброза – галектина-3, отсутствие повышения прокальцитонина в сыворотке крови пациентов, страдающих ОС. Установлено, что у пациентов с ОС в сочетании с совокупностью состояний, включающей АГ, абдоминальное ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, уровень маркеров воспаления статистически значимо выше, чем у пациентов без метаболических нарушений.

Впервые определена высокая чувствительность и специфичность сонографии в диагностике ОС, а также более высокая ее специфичность в оценке стадии эритемы/отека, более высокая чувствительность и специфичность в оценке стадии атрофии, в сравнении с клиническими методами. Разработаны полуколичественные сонографические критерии, а также ИГХ критерии

разграничения стадий ОС, определена прогностическая ценность методов исследования на разных стадиях заболевания.

Впервые разработан метод патогенетического лечения сочетанной патологии (ОС и нарушений обмена липопротеидов) с применением 20 мг аторвастатина в течение года, позволяющий улучшить результаты лечения ОС (более выраженное снижение индекса mLoSSI через 12 месяцев терапии, уменьшение числа рецидивов заболевания в течение года после начала лечения более, чем в 5 раз относительно пациентов, получавших стандартное лечение).

Положения, выносимые на защиту, полностью согласуются с целью и задачами проводимого исследования, лаконично сформулированы и подтверждены результатами исследований, представленными в соответствующих главах диссертационной работы, демонстрируют научную новизну и практическую ценность полученных результатов.

#### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Выводы и рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным цели и задачам, являются логичными, обоснованными и обладают достоверностью, что подтверждается следующими аспектами:

1. В работе использован комплекс научных методов в соответствии с планом исследования, поставленными целью и задачами. Применены лабораторные и объективные инструментальные методы исследования, диагностические индексы, позволяющие изучить объект и предмет исследования.

2. Диссертационное исследование проведено на достаточном объеме клинического материала: (159 пациентов с диагнозом ОС (L94), наблюдавшихся в учреждении «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (ГОККВД); 51 человек без заболеваний кожи); изучалась компьютерная база данных и отчетная медицинская документация ГОККВД за 2018–2022 гг.

3. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ «Statistica» 10 (StatSoft, Inc., США, лицензия №АХХR012E839529FA) и «Microsoft Excel» 2003. При нормальном

распределении признака вычислялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m), при несоответствии нормальному распределению рассчитывались медиана (Me) и межквартильный интервал (q25%; q75%).

4. Для оценки чувствительности, специфичности и прогностической силы модели (AUC) использовался ROC-анализ с использованием программы medcalc.

5. Сравнительный анализ разных методов диагностики позволил подтвердить высокую чувствительность и специфичность сонографии в стадии эритемы/отёка - 100,00% и 66,67% ( $p < 0,001$ ), а также при оценке атрофии - 81,82% и 80,00% ( $p < 0,001$ ), более высокую её специфичность (на 31,38%) в стадии эритемы/отёка и в стадии атрофии (на 24,44%), а также более высокую её чувствительность (на 24,68%) в стадию атрофии в сравнении с клиническим методом диагностики.

6. Сравнительный анализ разных методов диагностики – клинических данных и результатов ИГХ исследования с определением уровня экспрессии коллагена IV и виментина - выявил тенденцию нарастания значения показателей по мере нарастания выраженности воспаления в стадию эритемы/отёка, а также статистически значимое снижение показателя экспрессии виментина в стадию атрофии, что позволило объективизировать информацию об активности и стадии патологического процесса при ОС и подтвердить диагностическую ценность ИГХ исследования.

7. Обоснована и подтверждена патогенетическая направленность, более выраженная клиническая эффективность аторвастатина в лечении сочетанной патологии (ОС и нарушений обмена липопротеидов) в сравнении с группой пациентов, проходивших лечение согласно утвержденным протоколам, что заключалось в более выраженной положительной динамике клинических проявлений и индекса mLoSSI, большей продолжительности ремиссии, а также статистически значимом снижении показателей, характеризующих выраженность хронического воспаления.

## **Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации**

Настоящее диссертационное исследование вносит существенный вклад в понимание современных механизмов формирования патологического процесса при ОС, совершенствование подходов к комплексной диагностике и лечению социально значимого дерматоза, путей повышения экономической эффективности лечения, а полученные результаты являются практикоориентированными и могут быть использованы в практическом здравоохранении и при реализации программ переподготовки и повышения квалификации.

Научная значимость определяется совокупностью аспектов, формирующих принципиально новые возможности, а также принципиально новый подход к диагностике и лечению ОС. Изучена ее распространенность (эпидемиология), распределение по возрасту и полу, представлены данные сравнения с показателем заболеваемости в РФ и в мире в целом. Обращает на себя внимание тот факт, что учет заболеваемости ОС проводился по данным обращаемости за медицинской помощью, реальная заболеваемость, таким образом, возможно, превысит установленный уровень. Впервые проведенное комплексное изучение заболеваемости ОС в г. Гомеле в 2018-2022 гг. выявило преобладание среди заболевших лиц молодого и среднего, по определению ВОЗ, трудоспособного возраста, что, безусловно, отражает социально значимый характер проблемы. Впервые проведенная комплексная клиничко-лабораторная оценка показателей у пациентов с ОС и в сочетании с коморбидными патологиями выявила статистически значимое преобладание абдоминального ожирения, АГ, атерогенной дислипидемии у пациентов с ОС в сравнении с группой контроля. Выявлен более высокий уровень маркеров воспаления (СРБ, ФНО-альфа) у пациентов с ОС и, в особенности, при сочетании ОС с АГ, абдоминальным ожирением, нарушением липидного обмена; маркера фиброза – галектина-3 при отсутствии повышения и статистически значимых различий уровней прокальцитонина у пациентов обеих групп, что подтверждает небактериальную природу хронического воспаления. Разработанные

полуколичественные УЗ-критерии (В режим), позволяющие оценить выраженность структурных изменений кожи в разные стадии заболевания, характеризуются как высоко чувствительные и специфичные и перекликаются с результатами ИГХ исследования. Оценка экономической эффективности одного ультразвукового исследования позволяет рекомендовать данный метод диагностики к широкому внедрению в качестве доступного и рутинного. Практическая значимость отражена в Инструкции по применению «Метод ультразвуковой оценки активности и выраженности изменений при очаговой склеродермии».

Практическая значимость подтверждается внедрением результатов исследования в работу практических учреждений здравоохранения Республики Беларусь (14 актов, 4 удостоверения на рационализаторское предложение, Инструкция по применению «Метод лечения сочетанной патологии: нарушения обмена липопротеидов и очаговой склеродермии») и в учебный процесс учреждений образования Республики Беларусь, обеспечивающих получение высшего медицинского образования и дополнительного образования взрослых (5 актов). Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической деятельности врачей-дерматовенерологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики и врачей ультразвуковой диагностики.

Расчет экономической эффективности подробно представлен в разделе 6.2 диссертационной работы. Анализ первичной заболеваемости, количества стационарно пролеченных пациентов старше 18 лет, средней длительности стационарного лечения, стоимости койко-дня, одного посещения врача-дерматовенеролога, среднего размера пособия, выплачиваемого за один день временной утраты трудоспособности, стоимости валового внутреннего продукта, созданного одним работником за один день, позволил подсчитать общую предположительную экономическую эффективность внедрения нового метода лечения ОС в сочетании с нарушениями обмена липопротеидов с применением аторвастатина в размере 142523,88 белорусских рублей в год. Предложенный метод лечения позволит уменьшить количество повторных госпитализаций по поводу эпизодов обострения ОС в 5,18 раза в течение года, тем самым уменьшит

длительность временной утраты трудоспособности, снизит необходимость повторного посещения врача-дерматовенеролога, что, безусловно, подтверждает высокую экономическую и социальную значимость результатов диссертации.

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на международных и республиканских научных и научно-практических конференциях, семинарах и иных форумах, состоявшихся в Республике Беларусь, Российской Федерации и Канаде.

### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них: 9 научных статей в рецензируемых журналах, в том числе 7 статей в журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 11 печатных работ в сборниках научных трудов и материалах конференций, в том числе 4 из них за рубежом; 3 печатные работы - тезисы докладов, в том числе 2 из них за рубежом, 2 методические разработки (инструкция по применению «Метод ультразвуковой оценки активности и выраженности изменений при очаговой склеродермии» № 091-0722, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (далее – Минздрав) от 24.11.2022; инструкция по применению «Метод лечения сочетанной патологии: нарушения обмена липопротеидов и очаговой склеродермии» № 008-0224, утвержденная Минздравом от 26.04.2024).

Без соавторов опубликовано 5 статей, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК.

Степень опубликованности результатов исследований удовлетворяет требованиям ВАК.

### **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертационная работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями, установленными ВАК Республики Беларусь к оформлению диссертационных работ («Положение о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 №560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 02.06.2022 №190)).

Диссертационная работа Порошиной Л.А. «Диагностика и лечение ограниченной склеродермии, сочетанной с нарушениями обмена липопротеидов» включает оглавление, перечень условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 4 главы с описанием результатов собственных исследований, заключение, библиографический список и 4 приложения. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и содержит 7 таблиц. Библиографический список включает 224 источника литературы (126 русскоязычных и 98 на иностранном языке), список публикаций соискателя содержит 25 работ. Источники информативны, соответствуют теме исследования.

Объем автореферата составляет 27 страниц. Структура автореферата полностью отражает содержание диссертации. Все обязательные разделы автореферата представлены в полном объеме.

Таким образом, диссертационная работа соответствует всем действующим требованиям ВАК по структуре, содержанию и оформлению, что позволяет рекомендовать ее к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 — кожные и венерические болезни.

В процессе рассмотрения работы возникли следующие вопросы:

1. Чем определялся принцип выбора аторвастатина, его дозировки и длительности приема?
2. Описывались ли раньше в научной литературе сонографические критерии ОС? В чем новизна предлагаемого метода диагностики?
3. Чем определялось использование В-режима и частот в диапазоне 12-16 МГц для проведения диагностического ультразвукового исследования кожи у пациентов с ОС?
4. Вами установлен высокий уровень показателя фиброза – галектина 3 во всех группах. Как Вы можете это пояснить?
5. Чем определялся выбор маркеров (коллагена IV и виментина) в качестве предмета исследования при проведении ИГХ?

## **Замечания по содержанию диссертации и автореферата**

По результатам анализа диссертационной работы и автореферата Порошиной Л.А. существенных замечаний нет.

Тем не менее, имеются несколько замечаний, не влияющих на результаты экспертизы диссертационной работы: встречаются опечатки и стилистические ошибки (в перечне условных обозначений нет расшифровки индекса НОМА-IR; опечатки на: с.22 «усиленное фиброобразование» - надо «фиброзообразование», с.25 «совокупносью» - надо «совокупностью», с.28 «совокупности» - надо «совокупности», с.32 «подбирать лечение» - на мой взгляд, корректнее употребить термин «персонифицировать подход к назначению лечения», с.32 «...современные принципы терапии ОС предполагают назначение антибиотиков...» со ссылкой на публикацию 12 из списка литературы, что относится к клиническим рекомендациям 2008 и сегодня утратило актуальность в связи с вступлением в силу клинических протоколов № 59 от 22.06.2022г.) не влияющие на ценность научной работы.

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

Диссертация Порошиной Ларисы Александровны «Диагностика и лечение ограниченной склеродермии, сочетанной с нарушениями обмена липопротеидов» является самостоятельно выполненной законченной квалификационной работой. Автор демонстрирует достаточный уровень теоретической и практической подготовки в области методологии научных исследований и клинической медицины. Исследование характеризуется чёткой аргументацией актуальности выбранной темы, ясной постановкой цели и задач, а также высоким научно-методическим уровнем. Полученные в ходе исследования результаты позволили сформулировать обоснованные выводы, обладающие существенной практической значимостью.

Вышесказанное позволяет считать, что научная квалификация Порошиной Ларисы Александровны соответствует ученой степени кандидата медицинских наук.

## **Заключение**

Диссертация Порошиной Ларисы Александровны «Диагностика и лечение ограниченной склеродермии, сочетанной с нарушениями обмена липопротеидов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни по своему объему, оформлению, новизне и практической значимости полученных результатов, является завершенной самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, свидетельствующей о личном вкладе автора в науку, посвящена решению научной задачи повышения эффективности диагностики и лечения ОС, сочетанной с нарушениями обмена липопротеидов, с достаточным уровнем апробации, основные положения которой опубликованы в открытой печати, результаты внедрены в клиническую практику, соответствует требованиям ВАК, установленным Главой 3 Положения о присуждении ученых степеней, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук за:

1. Установление уровня заболеваемости ОС в г. Гомеле с распределением по полу и возрасту с указанием на преобладание в структуре коморбидной патологии артериальной гипертензии и абдоминального ожирения, высокого уровня дистресса с широким диапазоном психосоматической симптоматики.
2. Установление нарушений липидного обмена у пациентов с ОС (высокого уровня триглицеридов, ЛПОНП, снижение уровня ЛПВП);
3. Установление повышения уровней маркеров воспаления (СРБ, ФНО-альфа), маркера фиброза галектина 3, а также более высоких значений показателей воспаления у пациентов с ОС в сочетании с артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, нарушениями липидного обмена.
4. Подтверждение небактериальной природы воспаления при ограниченной склеродермии путем оценки уровня прокальцитонина в сыворотке крови, а именно, отсутствия его повышения у пациентов всех групп.
5. Разработку сонографических полуколичественных критериев оценки активности и атрофии при ОС, обоснование экономической

эффективности, установление высокой чувствительности и специфичности метода ультразвукового исследования кожи (12-16 МГц), позволяющего более эффективно оценить стадию неинфекционного хронического аутоиммунного воспалительного процесса в сравнении с клиническими методами.

6. Установление диагностической ценности иммуногистохимического исследования, направленного на определение экспрессии коллагена IV и виментина, для более точной оценки стадии и активности процесса при ОС.

7. Установление высокой клинико-лабораторной эффективности и противовоспалительной активности аторвастатина в лечении сочетанной патологии (ОС и нарушения обмена липопротеидов), разработку и обоснование экономической эффективности, внедрение нового метода патогенетического лечения сочетанной патологии (ОС и нарушения обмена липопротеидов), повышающего продолжительность клинического эффекта и позволяющего снизить число рецидивов в 5,18 раз в течение года.

Согласна с размещением отзыва официального оппонента диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:  
кандидат медицинских наук, доцент,  
врач-дерматовенеролог  
медицинского центра «Proud clinic»

Поплавская Н.Б.

*Мною подписано  
заверено  
Директор ООО, ПраймМед*



*О.В. Аверова*