

«Утверждаю»
Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Д.м.н., профессор А.М. Лила
«28» _____ 2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
по первичной экспертизе диссертации.

Диссертация «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП)» выполнена в лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.).

Шаяхметова Рушана Ульфатовна в 2013 г. окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2019 г. выдан диплом об окончании аспирантуры, освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А). Присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель исследователь». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 02.02.2018 г. №259 Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

С 2016 г. по настоящее время работает врачом-ревматологом в 4 ревматологическом отделении. В 2019 году зачислена на должность младшего научного сотрудника лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (115522, г.Москва, Каширское шоссе, д.34А.)

Научный руководитель: Ананьева Лидия Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП)» выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (тема № 383 «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП)», номер гос. рег.: АААА-А18-118021990073-1, УДК 616.72-002.77.).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена изучению клинико-иммунологических особенностей пациентов с системной склеродермией (ССД), позитивных по антителам (АТ) к рибонуклеопротеину. В исследование включена большая группа - 180 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой в период с 2011 по 2019 год с диагнозом ССД. Исследование проводилось в два этапа, в ходе работы ретроспективно анализировалась информация из базы данных больных ССД лаборатории микроциркуляции и воспаления, а также проспективные данные двухлетнего наблюдения. На первом этапе в исследование было включено 80 больных, позитивных по анти-U1РНП (основная исследуемая группа). Из них 71 женщина и 9 мужчин, средний возраст которых составил $44,5 \pm 14$ лет, средняя длительность заболевания 12 ± 9 лет. Пациенты отбирались как из общей базы данных, так и из числа госпитализированных в 2017–2018 гг. больных. Больные получали стандартную терапию в соответствии с существующими рекомендациями по лечению ССД. Все больные получали терапию глюкокортикоидами (ГК), при включении в исследование 65 пациентов получали терапию иммуносупрессантами (гидроксихлорохин, микофенолата мофетил, циклофосфан, метотрексат и другие), а также 10 больных находилось на анти-В-клеточной терапии. 58 больных основной исследуемой группы обследованы в динамике, сроки наблюдения от 12 до 36 месяцев (в среднем через 24 месяца). Из их числа 44 больных прошли расширенное иммунологическое обследование. Для оценки выживаемости пациенты наблюдались проспективно, летальный исход регистрировался в соответствии с медицинской документацией. На втором этапе сравнивались больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, антицентромерным АТ (АЦА) и АТ к топоизомеразе 1 (анти-Sc170). Для этого из общей базы было отобрано 330 пациентов, обследованных на анти-U1РНП. Из их числа сформированы три группы сравнения: больные, позитивные по анти-U1РНП (65 больных — I группа), АЦА (50 больных — II группа) и анти-Sc170 (50 больных — III группа). Больные, отбираемые во II и III группы, не имели анти-U1РНП. При включении в исследование длительность заболевания во всех группах превышала 10 лет, следовательно, больные имели полностью

сформированную и развернутую клиническую картину заболевания. 90 больным (45 больных, позитивных по анти-U1РНП и 45- позитивных по анти-Scl70) проведено иммуногенетическое типирование аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05.

В ходе исследования проведено детальное изучение анамнеза и медицинской документации, включая заполнение опросника по клиническим проявлениям на ранней стадии заболевания и на момент исследования, а также по предшествующей медикаментозной терапии. Все больные прошли стандартное физикальное обследование, включающее детальную оценку проявлений ССД. Оценивались форма и течение заболевания согласно отечественной классификации, проводилась характеристика кожного синдрома (кожный счет по модифицированной методике G.P. Rodnan, измерение интердигитального расстояния и ротовой апертуры), сосудистых проявлений (выявление феномена Рейно клинически и с помощью капилляроскопии ногтевого ложа, дигитальных язвочек, рубчиков и трофических нарушений), поражения опорно-двигательного аппарата (клинические и ультразвуковые признаки артритов одного и более суставов; выполнение мануального мышечного тестирования (MMT8 - IMACSF04) при наличии проксимальной мышечной слабости и при повышении уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови в два раза по сравнению с нормой, характерных изменений по данным электронейромиографии), висцеральной патологии, а также определялись тяжесть и активность болезни. Инструментальные методы исследования включали ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографию или МСКТ органов грудной клетки, функциональные легочные тесты, при наличии показаний (систолическое давление в легочной артерии выше 40 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ и отсутствии признаков интерстициального поражения легких) проводилась катетеризация правых отделов сердца. ЭГДС проводилась для исключения патологии со стороны желудочно-кишечного тракта. Ультразвуковое исследование внутренних органов и консультации профильных специалистов, расширенное кардиологическое обследование проводились по необходимости при наличии показаний. Для исключения СШ проводилось стандартное иммунологическое (определение антител к Ro/SS-A и La/SS-B), офтальмологическое (тест Ширмера) и стоматологическое обследование (осмотр стоматолога, сиалометрия, при наличии показаний — сиалография и биопсия малых слюнных желез). Лабораторные исследования включали общие клинические анализы крови и мочи, общепринятые биохимические маркеры, в том числе КФК и лактатдегидрогеназу. Проводилось иммунологическое обследование на антинуклеарный фактор (АНФ) на культуре клеток Нер-2 методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием коммерческого набора реактивов Immco (США). Также с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, ФРГ) определялись следующие аутоантитела — анти-U1РНП (референсные значения 0–25 Ед/мл), АЦА (0–10 Ед/мл), анти-Scl70 (0–25 Ед/мл), анти-РНКП-III (0–28 Ед/мл), анти-Ro (0–25 Ед/мл), анти-La (0–

25 Ед/мл), антитела к Sm (0–25 Ед/мл), анти-ДНК (0–20 МЕ/мл), компоненты комплимента С3с (0,9–1,8 г/л), С4 (0,1–0,4 г/л), анти-Jo1 (0–25 Ед/мл), антикардиолипиновые антитела IgM (0–7 Ед/мл) и IgG (0–10 Ед/мл), РФ (0–15 МЕ/мл), АЦЦП (0–5 Ед/мл). Кроме данных проспективного исследования, на 24 больных имелись данные медицинской документации об уровне анти-U1РНП в дебюте.

Методы статистической обработки данных включали описательную статистику, сравнительный и корреляционный анализ, множественную логистическую регрессию.

В результате проведенного исследования частота встречаемости анти-U1РНП среди больных ССД обследованной когорты ($n=330$) составила 19,7%. Выявленные в дебюте анти-U1РНП сохранялись повышенными на протяжении всего заболевания у 75% больных, при этом высоким значениям анти-U1РНП в дебюте соответствовали высокие уровни показателя в последующие годы ($r=0,4$, $p<0,05$).

Анализ дебюта и эволюции заболевания у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, показал, что клиническая картина характеризуется типичным спектром проявлений ССД, однако по их частоте и выраженности существенно отличается от известных фенотипов. Было установлено что, больные ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП в большинстве имеют лимитированную форму заболевания с незначительными и ограниченными кожными изменениями, частое поражение опорно-двигательного аппарата воспалительного характера и высокую частоту поражения внутренних органов, в частности легких. По сравнению с другими фенотипами в исследуемой группе чаще встречался отек кистей, а склеродактилия — достоверно реже ($p<0,03$), поражение суставов и мышц являлось доминирующей чертой и в группах сравнения встречалось достоверно реже ($p<0,01$). Аналогично больным, позитивным по анти-Scl-70, у больных с гиперпродукцией анти-U1РНП часто выявлялось поражение внутренних органов, в первую очередь интерстициальное поражение легких. По выраженности типичных сосудистых нарушений (дигитальные язвочки, рубчики, некрозы) различий с другими фенотипами ССД не выявлено.

Установлено, что треть больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП (34%) имела перекрестные синдромы с СКВ, РА, ПМ, сопровождающиеся повышением титра специфических аутоантител (анти-ДНК при СКВ, АЦЦП при РА). В 33% случаев выявлено сочетание с СШ при умеренной или незначительной выраженности его клинических проявлений.

Наряду с устойчиво высоким уровнем АНФ, у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, определялся широкий спектр аутоантител, включавший РФ (31%) и Ro (38%) в высоких титрах и анти-ДНК (42%) в низких титрах. Сочетания со склеродермическими аутоантителами (к топоизомеразе 1 и АЦА) встречались редко (11%). Достоверно чаще, чем в группах сравнения, встречалась гипергаммаглобулинемия (43%) и лейкопения (14%).

При изучении особенностей основной группы было обращено внимание на более высокую суточную дозу ГК (средняя доза 10 ± 5 мг, минимальная 1,75 мг, максимальная 30 мг) по сравнению с группами сравнения и более частое применение иммуносупрессантов на момент включения в исследование. Эти факты свидетельствуют о том, что больным требовалась длительная и более активная терапия, чем больным в группах сравнения. Необходимость длительного применения более высоких доз ГК, использование иммуносупрессивных препаратов у большинства больных, высокая частота инвалидизации (на момент включения 80% больных имели инвалидность) в основной изучаемой группе свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания и плохом прогнозе по трудоспособности. Это подтверждается данными по выживаемости, которая составила в обследованной группе 83,3%.

При иммуногенетическом типировании аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05у больных, позитивных по анти-U1РНП и позитивных по анти-Sc170, получены статистически значимые различия в распределении аллелей этого гена, что является дополнительным основанием для выделения больных с гиперпродукцией анти-U1РНП в отдельный клинико-иммунологический фенотип ССД.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

В соответствии с поставленной целью исследования автором изучена имеющаяся отечественная и зарубежная литература по теме работы и подготовлен обзор литературы, который был опубликован. Диссертант принимала участие в разработке тематических карт пациента с ССД, позитивного по анти-U1РНП. Согласно поставленным задачам сформирована электронная база данных, куда внесены пациенты основной и контрольных групп. Автор лично осуществлял ведение пациентов с ССД в стационаре, динамическое наблюдение (повторные госпитализации и амбулаторный прием), а также работала с медицинской документацией (на 12 больных информация получена из архива). Диссертант самостоятельно проводила физикальное обследование, в том числе оценку поражения кожи (кожный счет), мышечной слабости с использованием мануального мышечного тестирования (ММТ8), индекса активности и тяжести заболевания, а также принимала участие в постановке иммунологических тестов. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, сформулированы выводы и практические рекомендации. Полученные результаты были в целом сопоставлены с результатами других авторов.

Научная новизна исследования.

Впервые в Российской Федерации детально описана малоизученная подгруппа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП (80 больных), показаны отличия ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП от других форм ССД, состоящие в превалировании проявлений воспалительного характера

над сосудистыми и фиброзирующими процессами, в профиле аутоиммунных нарушений и частоте отдельных клинических проявлений. У больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, впервые выявлено частое сочетание с синдромом Шегрена (СШ), а также проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям СЗСТ (R. Kasukawa и соавторы, 1987). Впервые определен особый иммуногенетический профиль по генам HLA-DRB1 (класс II) больных ССД российской популяции, позитивных по анти-U1РНП, подтверждающий правомочность выделения нового фенотипа ССД.

Практическая значимость исследования.

В результате проведенной работы получены данные о частоте встречаемости больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП и особенностях течения заболевания в данной группе. На основе полученных данных модифицирован алгоритм диагностики больных ССД. Предложен набор признаков, позволяющих выделять новый клинико-иммунологический субтип системной склеродермии, позитивный по анти-U1РНП, требующий активного лечения и динамического наблюдения. Выделение фенотипа больных ССД с позитивностью по анти-U1РНП в перспективе позволит выявлять заболевание на ранней стадии и назначать более адекватное лечение, потенциально способствуя улучшению прогноза.

Внедрение в практику.

Полученные в результате исследования данные о клиническом симптомокомплексе у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, особенности инструментальных и лабораторных изменений используются в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с целью своевременной диагностики и подбора адекватной терапии. Материалы диссертации используются при подготовке лекций, проведения практических занятий для врачей и ординаторов.

Апробация работы.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях, в том числе: VII Съезде ревматологов России (Москва, 2017), IV Евразийском конгрессе ревматологов, посвященном 60-летию Института ревматологии имени В.А. Насоновой (Москва, 2018), XVIII Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой с международным участием (Москва, 2019), I Всероссийском ревматологическом форуме молодых ученых (Москва, 2019), Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология — эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019), ежегодных конгрессах EULAR (Мадрид, 2017; Амстердам, 2018), V Всемирном конгрессе по системной склеродермии (Франция, 2018).

Степень достоверности результатов проведенного исследования.

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы обусловлена большим клиническим материалом, использованием обширной панели современных инструментальных и лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе три оригинальные статьи, один литературный обзор, одна лекция в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, семь тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России.

1. Иммунологические особенности у больных системной склеродермией, позитивных по антителам к U1-рибонуклеопротеину / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова // Современная ревматология. — 2020. — № 1. — С. 49-56.
2. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова // Научно-практическая ревматология. — 2019. — № 5. — С. 539-544.
3. Позитивность по антителам к рибонуклеопротеину при ревматических заболеваниях: фокус на системную склеродермию / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева // Современная ревматология. — 2017. — № 4. — С. 48-55.
4. Смешанное заболевание соединительной ткани / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева // Современная ревматология. — 2019. — № 1. — С. 11-18.
5. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова, М.В. Черкасова, Р.Т. Алекперов // Научно-практическая ревматология. — 2020. — № 1. — С. 48-54.

Другие публикации

1. Клинико-лабораторная характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова,

- О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова // Научно-практическая ревматология. Тезисы VII Съезда ревматологов России. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 139.
2. Спектр антиядерных аутоантител у больных системной склеродермией, позитивных по анти-U1RNP / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова // Современная ревматология. Тезисы Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология — эволюция взглядов: pro et contra». — 2019. — Т. 13. — № 1S. — С. 38.
 3. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии / Р.У. Шаяхметова, Л.П. Ананьева, О.А. Конева, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, О.Б. Овсянникова, Л.А. Гарзанова // Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям: тезисы Всероссийского ревматологического форума молодых ученых, 7-9 июня 2019 г. / Под ред. Е.Г. Зоткина. — СПб.: Альта Астра, 2019. — С. 86.
 4. Clinical and laboratory manifestations of RNP-positive patients with systemic sclerosis / L.P. Ananyeva, R.U. Shayakhmetova, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2017. — Vol. 76. — P. 1287.
 5. Frequency and clinical characteristics of patients with systemic sclerosis positive for antibodies to ribonucleoprotein / R.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova // Journal of Scleroderma and Related Disorders. — 2018. — Vol. 3. — Suppl 1. — P. 200-201.
 6. The comparison between patients with systemic sclerosis, positive for antibodies to ribonucleoprotein and classical subtypes of SSc / R.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 77. — P. 759.
 7. The spectrum of antinuclear antibodies in patients with systemic sclerosis positive for anti-U1RNP / R.U. Shayakhmetova, L.P. Ananyeva, O.A. Koneva, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, O.B. Ovsyannikova // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2020. — Vol. 79. — Suppl. 1. — P. 1596.

Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата

медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП)» является законченной научно-квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология. Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». На заседании из 40 членов Ученого совета присутствовало 29 человек. Результаты голосования: «за» - 29, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 21 от 15.10.2019г.

Председатель Ученого Совета,

проф. А.М.Ли́ла

Секретарь:

д.м.н. В.Н.Амирджанова

