

**Рецензия на диссертационную работу Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны
«Клинико-иммунологические особенности больных системной склеродермией,
позитивных по антителам к рибонуклеопротеину»,
представленной на Ученом Совете ФГБНУ НИИР им.В.А.Насоновой для первичной
экспертизы на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям «Ревматология» (14.01.22)**

Увеличение доступности определения аутоантител в реальной клинической практике привело к выделению в последние годы различных по симптоматике, прогнозу и эффективности терапии фенотипов ревматических заболеваний (например, ревматоидного артрита, воспалительных миопатий). Оказалось, что хорошо описанным ранее клиническим формам системной склеродермии (ССД) - лимитированной и диффузной, - также соответствуют определенные антитела (АЦА или анти-Scl70). Но в ряде случаев соответствие заболевания новым критериям ССД (ACR/EULAR, 2013) может не сопровождаться обнаружением таких «классические» антител. У части больных при этом выявлены анти-U1РНП антитела, однако ассоциированный с ними фенотип изучен пока крайне мало, в большинстве исследований нозологическая принадлежность больных спорна (их рассматривают как пациентов со смешанным заболеванием соединительной ткани, ССД, системной красной волчанкой или перекрестными «overlap» синдромами), в связи с чем исследование, представленное в данной диссертации, является своевременным и актуальным.

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые в России применен новый подход к изучению фенотипов ССД (не «от клиники к иммунологии», а наоборот, от выделения иммунологического субтипа к клиническим особенностям заболевания), что подтверждает участие анти-U1РНП в патогенезе ССД.

Результаты работы способны оказать помощь практическому врачу в диагностике и оценке прогноза, а также послужить основой для дальнейшей разработки персонализированного алгоритма ведения пациентов с таким подтипом ССД. Рекомендовано включить полученные данные в программу подготовки врачей-ревматологов.

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста, построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением используемых материала и методов, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Литературные и собственные данные представлены в 24 таблицах, проиллюстрированы 10 рисунками и 5 клиническими примерами.

Целью работы было изучение клинико-инструментальных и иммунологических особенностей больных ССД, позитивных по антиU1-РНП.

Согласно поставленной цели были выдвинуты 5 задач исследования: дать клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику больных ССД, позитивных по анти-U1-РНП, изучить у них спектр основных аутоантител и динамику всех признаков за период не менее 12 месяцев, сравнить основные проявления этого субтипа с «классическими» вариантами (с наличием антител анти-Scl70 и АЦА), уточнить, с какой частотой заболевание у таких пациентов соответствует критериям смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), разработанным Kasukawa R и соавт.

Цель и задачи полностью соответствуют названию диссертации. Но желательно внести задачу об уточнении частоты обнаружения анти-U1-РНП у пациентов с ССД, так как такой вывод представлен, переформулировать третью задачу. Стойкость иммунологических нарушений можно оценить при наблюдении в любой период, если исследования проводились повторно с большим промежутком времени. В то же время динамику различных клинических признаков ССД целесообразнее рассматривать не в отношении 12-месячного промежутка в развернутой стадии болезни, а при сравнении с дебютом заболевания.

Обзор литературы читается достаточно легко, интересен, включает сведения о патогенезе ССД, частоте обнаружения при нем специфических, в том числе антиядерных, и неспецифических антител и об их ассоциациях с клиническими проявлениями данного заболевания. Подробно обсуждена взаимосвязь между анти-U1РНП и ССД, СКВ, СЗСТ. Из обзора литературы становится понятно, что информация о частоте и выраженности поражения внутренних органов, терапии и прогнозе при таком субтипе антител у больных ССД практически отсутствует, не ясно также, изменяется ли титр данных антител при длительном наблюдении.

В обзоре литературы можно объединить подглавы 1.5 «Значение анти-U1РНП при других СИРЗ» и 1.6 «Анти-U1РНП и СЗСТ», так как информации по этим разделам немного.

Во второй главе приведен дизайн исследования, описаны использованные клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики и статистической обработки материала. Работа проведена на базе ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой и состоит из трех этапов. Первый из них представляет собой поперечное исследование клинической картины заболевания на ранней стадии (анамнестически) и развернутом этапе ССД у 80 пациентов, а также изучение у части из них спектра аутоантител. Второй этап работы - оценка стойкости иммунологических нарушений. Третий этап - это сравнение течения заболевания у больных с анти-U1РНП (n=65), анти-Scl70 (n=50) и АЦА (n=50). Учитывая небольшую распространенность ССД, набор пациентов для выполнения исследования, особенно его последнего этапа, стал возможным только благодаря наличию

обширной базы данных, сформированной сотрудниками лаборатории микроциркуляции и воспаления за последнее десятилетие.

Основные замечания по главе «Материалы и методы исследования»: следует четко описать сам поэтапный дизайн исследования, который становится понятным только из следующей главы «Результаты», и сформулировать критерии включения / исключения на каждом этапе, уточнить показания для тех исследований, которые проводились лишь у части пациентов (МСКТ легких, ФВД, ЭГДС, катетеризации правых отделов сердца). В этой главе необходимо привести краткую характеристику больных (например, указать пол, возраст, расовую принадлежность, длительность заболевания от первого симптома и от момента постановки диагноза, проводимую лекарственную терапию).

В главе 3 приведено описание собственных результатов, которые свидетельствуют о достаточно большой распространенности фенотипа ССД с анти-U1РНП (19,7%). Показано, что для больных с анти-U1РНП характерны хроническое течение заболевания, мало выраженные или умеренные кожные изменения по типу склеродемы и/или склеродактилии, на первый план в клинической картине выступают стойкое воспалительное поражение суставов, мышц и синдром Рейно без тяжелой дигитальной ишемии, возникающие уже в дебюте заболевания. У 2/3 анти-U1РНП-позитивных пациентов развивается интерстициальное поражение легких, но отсутствует такое тяжелое проявление как «склеродермическая почка». Кроме того, у них чаще, чем у больных с другими типами аутоантител (анти-Scl70, АЦА), обнаруживают лейкопению и гипергаммаглобулинемию. Таким образом, полученные результаты формируют полное представление о новом фенотипе ССД и его отличиях от «классических» вариантов.

Замечания к главе: необходимо перенести часть данных (например, характеристику пациентов) в предыдущий раздел работы, убрать дублирующие друг друга таблицы и рисунки, повторы текста и обсуждение полученных результатов, отредактировать подписи столбцов и строк в таблицах, возможно, менее детально представлять в них структуру имеющихся клинических проявлений. Интересно было бы увидеть в подглаве 3.3 сравнение частоты отдельных наиболее важных симптомов в ранней и развернутой стадиях заболевания, а не в двух точках в развернутой стадии ССД. Также можно предложить в качестве отдельной подглавы выделить сведения о частоте соответствия больных ССД с анти-U1-РНП критериям других ревматических заболеваний (не только смешанного заболевания соединительной ткани, но и системной красной волчанки, болезни Шегрена, ревматоидного артрита, воспалительных миопатий).

В четвертой главе автор резюмирует полученные ранее результаты, но мало сравнивает их с другими работами, нигде не приводит возможные причины отличий собственных и литературных данных. Библиографический список включает 93

российских и зарубежных источников, но примерно половина из них давностью более 10 лет.

Выводы в целом соответствуют полученным результатам, однако требуют редакции, так как нужно соотнести их с представленными задачами: разделить выводы о наиболее частых клинико-лабораторных проявлениях изучаемого фенотипа ССД на ранней и на развернутой стадии, отдельно представить отличия от вариантов с «классическими» антителами и частоту перекрестных синдромов. Из практических рекомендаций следует убрать положение о необходимости динамического наблюдения и контроля терапии у больных анти-U1РНП, поскольку они обязательны для всех пациентов с ССД и другими ревматическими заболеваниями.

В целом необходимо провести стилистическую правку текста, уточнить сокращения, убрать избыточное количество клинических примеров. Было бы интересно включить в диссертацию главу о генетических особенностях анти-U1РНП-положительных больных, так как автор в личной беседе сообщил, что в рамках данной работы получены доказательства их отличия от других фенотипов ССД.

После прочтения диссертации возникают следующие вопросы:

1. Отличались ли подходы к терапии у больных, положительных по анти-U1РНП, анти-Sc170 и АЦА?
2. У скольких больных ССД с анти-U1РНП заболевание соответствовало также критериям СКВ?
3. Как можно объяснить различия в частоте обнаружения анти-U1РНП у больных ССД в представленной работе (19,7% из 330 больных) и в работе Старовойтовой МН и соавт., также проведенной в ФГБНУ НИИР им.В.А.Насоновой, результаты которой были опубликованы в 2016г (8,6% из 300 пациентов).

Работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологические особенности больных системной склеродермией, положительных по антителам к рибонуклеопротеину» после некоторой доработки может быть представлена к защите на специализированный Ученый Совет на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Ревматология».

Старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им.В.А.Насоновой, к.м.н.

 Кондратьева Л.В.

