

## Рецензия

**кандидата медицинских наук, Волкова Александра Витальевича  
на диссертацию Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологические  
особенности больных системной склеродермией, позитивных по антителам к  
рибонуклеопротеиду)», представленной к защите на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальностям «Ревматология» (14.01.22)**

### **Актуальность темы исследования**

Системная склеродермия является классическим примером системного иммуновоспалительного ревматического заболевания (СИРЗ). Наличие АТ к различным аутоантигенам (аутоАГ) - характерная черта ССД, при которой обнаруживаются как высокоспецифичные антиядерные АТ, так и неспецифические. Специфичные для ССД аутоантитела (аутоАТ) представлены гетерогенной группой АТ, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (центромерами, топоизомеразой I, РНК-полимеразой III и др.) Существенно, что продукция определенного типа специфичных для ССД аутоАТ является уникальной для каждого пациента, и у одного больного редко обнаруживаются два и более типа таких аутоАТ. Доминирующий тип аутоАТ сохраняется на всем протяжении болезни, новые типы, как правило, не появляются.

ССД является гетерогенным заболеванием и определение клинико-иммунологического фенотипа имеет важное значение при выборе терапии и влияет на дальнейший прогноз. Наиболее подробно описаны фенотипы ССД, позитивные по антителам к топоизомеразе I (анти-Scl70), антицентромерным антителам (АЦА) и антителам к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III), встречающиеся более, чем у 80% всех больных ССД. Имеющиеся аутоАТ являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов, что делает тестирование на аутоАТ неотъемлемой частью для диагностики, оценки течения и прогноза заболевания.

Работ посвященных изучению больных ССД, позитивных по анти-U1РНП в зарубежной литературе крайне мало, а в отечественной литературе отсутствуют. Кроме того, отсутствуют работы посвященные оценке терапии в этой группе больных и имеются лишь единичные данные о хорошем ответе на терапию глюкокортикоидами (ГК), полученные преимущественно в результате изучения анти-U1РНП-позитивности в рамках СЗСТ.

Более детальное изучение фенотипов ССД, в том числе малоизученной, позитивной по анти-U1РНП, группы представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в последние годы индивидуальный подход к курации больных. Это будет способствовать

улучшению диагностики, лечения и прогноза заболевания. В связи с вышесказанным выбор темы исследования представляется актуальным для современной ревматологии.

Работа выполнена на базе лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой (руководитель – д.м.н., проф. Ананьева Л.П.), в которой изучение клинической гетерогенности ССД проводится много лет в рамках научных тем института. Таким образом, к началу данной работы, в Институте имелся ценный опыт диагностики и лечения этого заболевания, который и был положен в основу дальнейшего развития проблемы.

**Общая характеристика работы.** Диссертация структурирована на традиционные разделы и подразделы, однако логическая последовательность изложения материала в соответствии с поставленными задачами отражена не всегда. Материал в диссертации представлен конкретно и компактно, излагается ясно, однако формулировки таких важных итоговых разделов, как научная новизна, положения, выносимые на защиту и практическая значимость, часто схожи и вы. Текст хорошо иллюстрирован рисунками и таблицами, размеры некоторых превышают удобные для восприятия размеры.

**Обзор литературы** представляет собой важный фрагмент работы, в котором отражено стремление автора дать максимально полное отражение последних представлений о роли U1РНП в развитии системных ревматических заболеваний, а также дается подробный анализ спектра аутоантител, выявляемых при ССД. Представляется важным наличие подраздела, посвященного смешанному заболеванию соединительной ткани, однако его объем представляется не достаточным, целесообразно более подробно осветить дискуссионную проблему нозологической самостоятельности этого состояния.

**Во второй главе** подробно представлено методическое обеспечение работы, подробно описана оценка кожного, мышечного суставного синдромов, а также висцеральных проявлений. Четко сформулированы признаки, позволяющие верифицировать специфическое для ССД поражение внутренних органов. Представлен большой перечень аутоантител, изучение которых легло в основу диссертационного исследования.

Статистическую обработку результатов целесообразно усилить, поскольку для выявления фенотипа заболевания применение только методов непараметрической статистики представляется недостаточным.

**Основная глава диссертации**, включившая результаты исследования, отражает достижение цели исследования. В соответствии с поставленными задачами автор анализирует дебют заболевания, клинической картину развернутой стадии, а также выживаемость пациентов на основе ретроспективного анализа (40 месяцев).

Помимо выживаемости, автором оценивается динамика клинико-инструментальных данных за период наблюдения 12-36 месяцев. Данный подраздел иллюстрирован 4 клиническими примерами, характеризующими те или иные концепции, представляемые автором для решения поставленных задач. Отдельно анализируются иммунологические измерения, выявленные автором за тот же период наблюдения.

Для идентификации РНП-ассоциированного фенотипа ССД, автором проводится сравнение исследуемой группы с другими фенотипами ССД – АЦА и Scl-70 ассоциированными. Сопоставление структурировано по клиническим синдромам и проводится методами непараметрической статистики, что затрудняет восприятие материала. Именно в этом разделе целесообразно использовать более «продвинутые» статистические методы обработки данных, хотя бы такие как отношение шансов или лучше всего относительный риск.

Особый интерес представляет попытка автора помимо фенотипа идентифицировать генотип исследуемого клинического феномена. В группе больных ССД с РНП антителами, достоверно чаще выявлялся аллель DRB1\*04.01.

После этого автор переходит к обсуждению результатов, однако складывается впечатление о некоторой недосказанности, поскольку никак не освещается вопрос о связи РНП фенотипа ССД и смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), их различий и разграничений, также не ясна позиция автора по этому вопросу. В этом собственно и концентрируется основной вопрос исследования, нозологически (фенотипически) ли самостоятелен РНП фенотип ССД или это какая-то разновидность СЗСТ.

В соответствии с этим при знакомстве с результатами исследования возникает ряд вопросов, которые не достаточно освещены в главе «Обсуждение полученных результатов». В ней рассмотрены полученные факты в контексте современных данных литературы, однако анализ дискуссионных вопросов практически не проведен.

Выводы и практические рекомендации логично обоснованы представленным материалом, однако не отражают позицию автора о нозологической самостоятельности смешанного заболевания соединительной ткани

**Достоверность и обоснованность полученных результатов** подтверждается достаточным количеством исследований (180 пациентов). Строгие подходы к диагностике и развернутая ультразвуковая и рентгенологическая оценка позволили автору охарактеризовать проявления ССД на самом высоком уровне. Это дает основание рассматривать результаты и научные обобщения автора на уровне установленных фактов.

### **Значение работы для практики**

По сути, в работе сформирована диагностическая программа, которая определяет процесс обследования на раннем этапе заболевания и позволяет выявлять группу пациентов с быстрым прогрессированием эрозивных изменений.

### **Принципиальных замечаний к работе нет.**

В тексте встречаются отдельные опечатки, в двух таблицах - некорректные обозначения параметров. Однако эти недочеты по оформлению диссертации несущественны.

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы, все в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК. Научные публикации достаточно отражают основные результаты исследования.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологические особенности больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеиду», выполненная под руководством д.м.н., профессора Л.П. Ананьевой, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую новое решение актуальной научной задачи для ревматологии – выявление субтипов ССД для персонализации терапии этого тяжелого заболевания. По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует всем требованиям П. 7 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации № 74 от 30 января 2002г., в редакции Постановления Правительства РФ от 20.06.2011 №475), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и после доработки может быть представлена к защите на диссертационном совете по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

к.м.н.



А.В. Волков

« 15 » октября 2019 г.