

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе

и развитию регионального здравоохранения

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

____ профессор А.А. Баранов

февраль _____ 2021 г



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РNP)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология»

Актуальность темы диссертации

Системная склеродермия (ССД) - один из классических представителей диффузных болезней соединительной ткани с серьезным прогнозом и нередко резистентный к терапии. ССД гетерогенна, что проявляется в большом спектре клинических проявлений и иммунологических нарушений. Определенным клиническим проявлениям соответствуют определенные иммунологические маркеры, отражая своеобразие патогенеза данных проявлений, а также определяя их дальнейшее течение и прогноз. В связи с этим выделение этих клинико-иммунологических ассоциаций (клинико-иммунологических фенотипов) имеет большое как теоретическое, так и практическое значение. До настоящего времени наиболее изучены клинические особенности болез-

ни, сопровождающиеся выявлением таких маркеров, как антитела к топоизомеразе (антиSc1-70), антитела к центромерам (АЦА) антитела к РНК полимеразе III (антиРНКП-III), являющихся в то же время и диагностическими «склеродермическими» маркерами. Однако, отсутствие их не исключает диагноз ССД, проявляющуюся в виде других её фенотипов, с другими иммунологическими феноменами, изучение которых позволило бы решить ряд вопросов, связанных с определением новых вариантов болезни, в том числе позволило бы уточнить их прогноз и особенности подходов к терапии. С этой точки зрения особый интерес представляет вариант ССД, сопровождающийся выявлением антител к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП). Имеются немногочисленные неоднозначные данные о том, что, с одной стороны, этот вариант отличается более «мягкой» клиникой, а с другой – возможностью тяжелого поражения легких. Известно также, что наличие анти-U1РНП ассоциируется с наличием клинических черт различных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, что рассматривается либо как «перекрестные» варианты\синдромы, либо в рамках «смешанного заболевания соединительной ткани», нозологическая самостоятельность которого до настоящего времени остается предметом дискуссий, тем более, что имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что до 2\3 случаев «смешанного заболевания соединительной ткани» эволюционируют в определенные известные ревматические заболевания. Иногда, помимо дифференциально-диагностических проблем на практике (из-за слова «смешанное») возникает терминологическая путаница (смешанные, недифференцированные ревматические заболевания и перекрестные синдромы). В литературе данных о значении анти-U1РНП у больных ССД, их динамике недостаточно, а в отечественной литературе они отсутствуют. В связи со сказанным изучение анти-U1РНП-позитивного фенотипа ССД, особенностей его клинических проявлений, сопоставление с другими фенотипами болезни, что представлено в работе Р.У.Шаяхметовой, является чрезвычайно актуальным и перспективным.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации детально описана малоизученная подгруппа больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, выявлены и проанализированы на большом материале сходства и отличия больных с гиперпродукцией анти-U1РНП от других форм ССД по клиническим проявлениям и иммунологическому профилю. У больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, впервые выявлено частое (в 1\3 случаев) сочетание с синдромом Шегрена. Впервые проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям смешанного заболевания соединительной ткани (R. Kasukawa и соавторы, 1987), а также впервые установлен особый иммуногенетический профиль по генам HLA-DRB1.

Значимость полученных соискателем результатов для развития медицинской науки и практики

Научное значение работы заключается в описании особого фенотипа ССД с гиперпродукцией антител к U1РНП, реальность существования которого подтверждается особым иммуногенетическим профилем. Установлено, что данный клинко-иммунологический вариант сопровождается стойкими аутоиммунными нарушениями, включающими продукцию других антиядерных антител и/или ревматоидного фактора, при отсутствии общеизвестных «склеродермических» антител (анти-Scl-70 и АЦА). Установлено, что позитивность по анти-U1РНП характеризуется важной клинко-патогенетической особенностью патологического процесса: преобладанием воспалительного компонента над сосудистыми и фиброзирующими изменениями, что может определять лечебную тактику. Установлено, что значительная часть этих больных (74%) одновременно соответствовала критериям диагноза смешанного заболевания соединительной ткани, но последующая сероконверсия позволяла его исключить. И хотя данные работы сегодня ещё не позволяют высказаться определенно о реальности существования смешанного заболевания соединительной ткани (синдрома Шарпа) в рамках самостоятельной но-

зологической формы, они вносят свой вклад в решение этого вопроса и будут полезны в последующих дискуссиях вслед за появлением новых исследований.

Практическое значение работы заключается в улучшении диагностики различных вариантов ССД, в частности выделенного фенотипа с анти-U1РНП-позитивностью, а также в оптимизации лечебной тактики. Полученные результаты позволят повысить уровень медицинского контроля за больными ССД. Тщательное динамическое наблюдение с учетом клинко-иммунологического субтипа у каждого пациента с ССД позволит улучшить качество жизни, течение и прогноз заболевания. Так, при подозрении на ССД при наличии триады — феномена Рейно, отека кистей и поражения опорно-двигательного аппарата воспалительного характера целесообразно, помимо АНФ и основных ССД-специфических аутоантител, определять также и анти-U1РНП. Обязательная оценка мышечной системы, определение мышечных ферментов и обследование на синдром Шегрена поможет улучшить диагностику и ведение таких больных. Полученные данные об отсутствии специфического поражения почек в данной группе больных позволяет дать ценные рекомендации в отношении лечения и предполагают возможность назначения более высоких доз ГК больным с активными воспалительными проявлениями, в частности миозитом, синовитом, повышением СОЭ или СРБ и температуры. Внедрение разработанных и предложенных автором рекомендаций по динамическому наблюдению за больными ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП в реальную клиническую практику российского здравоохранения может способствовать достижению оптимального врачебного контроля за данной категорией пациентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы и их реализация

Результаты настоящей работы рекомендуется использовать в научных исследованиях организаций и учреждений, занимающихся изучением вопросов диагностики и лечения диффузных заболеваний соединительной ткани, в

практике ревматологической службы, а также в учебном процессе при изучении вопросов ревматологии в ординатуре и на циклах усовершенствования врачей. Полученные в результате настоящего исследования данные о клиническом симптомокомплексе у больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП, особенности инструментальных и лабораторных изменений в настоящее время 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.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем, структура и уровень представления данных настоящей диссертации являются достаточными. Диссертация выполнена в традиционном стиле, на 113 странице машинописного текста, и содержит все необходимые разделы: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Современные литературные источники в количестве 141 (129 - зарубежных и 12 - отечественных), соответствуют теме и направлению исследования.

По теме диссертации опубликованы 12 работ, 5 из которых - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой целей и задач, достаточным объемом клинического материала (180 пациентов), применением современных и адекватных методов исследований, методов статистической обработки материала. Выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации также обоснованы и доступны для внедрения в практику. Диссертация иллю-

стрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается соответствующими актом о внедрении основных результатов в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Замечания и вопросы по работе

Существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы, которые не влияют на положительную её оценку:

1. Какое влияние на течение ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП может оказать сочетание с синдромом Шегрена? Были ли зарегистрированы случаи лимфопролиферативного заболевания?

2. Почему для оценки соответствия данной группы больных ССД критериям смешанного заболевания соединительной ткани были выбраны критерии R. Kasukawa и соавт. (1987)?

Заключение

Диссертационная работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Ананьевой Лидии Петровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, а именно: обосновано выделение фенотипа системной склеродермии с наличием антител к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), позволяющее оптимизировать диагностику и терапию заболевания, что имеет существенное значение для ревматологии.

По актуальности, методологическому уровню исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Шаяхметовой Р.У. полностью соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (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), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова Института последипломного образования ЯГМУ (протокол № 5 от 12 февраля 2021 года).

Профессор кафедры терапии им. проф. Е.Н. Дормидонтова
Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный Медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Коршунов Н.И. Коршунов Н.И.

Подпись д.м.н., профессора Коршунова Н.И. заверяю: ученый секретарь Совета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный Медицинский университет»
Минздрава России, к.м.н., доцент Потапов М.П.

«15» февраля 2021 г.

