

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Моисеева Сергея Валентиновича на диссертационную работу Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 - «Ревматология»

Актуальность темы диссертации

Системная склеродермия (ССД) или системный склероз — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. Выработка антител к различным аутоантигенам является характерной чертой ССД.

ССД является клинически неоднородным заболеванием, известно несколько четко очерченных клинико-иммунологических фенотипов, отличающихся по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и систем. В последние годы актуальным является изучение клинико-иммунологических субтипов болезни, определение которых имеет существенное значение при выборе терапии для улучшения прогноза.

Особый интерес вызывает подгруппа больных ССД, у которых не определяются специфические для ССД антиядерные антитела, но присутствуют антитела к рибонуклеопротеинам (а-U1РНП).

Данные исследований и литературы об особенностях клинического течения и прогноза заболевания у пациентов с повышенным уровнем анти-U1РNP позволяют высказать гипотезу о том, что позитивность по анти-U1РNP у больных ССД может указывать на определенный фенотип болезни. Наряду с возможностью выделения нового субтипа ССД, интерес представляют также сравнение и поиски отличий у пациентов, позитивных по анти-U1РNP, от других хорошо описанных фенотипов ССД. В этой связи исследование Шяхметовой Р.У. посвящено актуальной проблеме современной ревматологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Достоверность, обоснованность полученных результатов и основных положений базируется на достаточном количестве обследованных пациентов, удовлетворяющих критериям заболевания ACR/EULAR – 180 больных ССД, 80 из которых были позитивными по анти-U1РNP (основная исследуемая группа). 58 пациентов находились под наблюдением в течение 2 лет. Заполнялся опросник по клиническим проявлениям на ранней стадии заболевания, что позволило провести анализ течения заболевания.

Научная новизна выполненного диссертационного исследования заключается в том, что впервые в России была детально описана малоизученная подгруппа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РNP, в результате ретро- и проспективного исследования изучено и проанализировано течение заболевания у данной группы больных. Показаны достоверные отличия от других форм ССД по частоте отдельных клинических проявлений (в том числе, впервые выявлено сочетание с синдромом Шегрена в 33% случаев) и профилю аутоиммунных нарушений. Впервые проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям смешанных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) (R. Kasukawa и соавторы, 1987). А также впервые определен особый

иммуногенетический профиль по генам HLA-DRB1 (класс II) больных ССД российской популяции, позитивных по анти-U1РНП.

Личный вклад автора

Автором изучена имеющаяся отечественная и зарубежная литература по исследуемой теме, лично обследованы 80 пациентов с ССД, позитивных по анти-U1РНП. Выполнен анализ группы сравнения - 50 больных, позитивных по АЦА, и 50 больных, позитивных анти-Sc170, а также проведена работа с медицинской документацией (на 12 больных информация получена из архива). Диссертант принимал участие в разработке тематических карт пациента с ССД, позитивного по анти-U1РНП. Весь полученный материал занесен в электронную базу данных, обобщен и проанализирован автором.

Диссертант самостоятельно проводил физическое обследование, в том числе оценку поражения кожи (кожный счет по Rodnan), мышечной слабости с использованием мануального мышечного тестирования (ММТ8), индекса активности и тяжести заболевания, а также принимал участие в постановке иммунологических тестов. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты достаточно освещены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Основные результаты были доложены и обсуждены на ревматологических конгрессах, съездах и конференциях различного уровня.

Оценка содержания работы

Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 141 источник, в том числе 12 отечественных и 129 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 13 рисунками, 3 клиническими примерами и 4 приложениями.

Во введение автор обосновал актуальность и степень разработанности изучаемой проблемы. Методические подходы к решению поставленной цели исследования информативны и обоснованы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, используемые литературные источники имеют непосредственное отношение к предмету исследования, освещают как теоретические, так и дискуссионные вопросы, что свидетельствует о глубоких познаниях автором изучаемой проблемы. В главе «Материалы и методы» представлен комплекс проводимых лабораторных и инструментальных методов исследования. Исследование проводилось в два этапа: на первом этапе дана подробная клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП и проведена оценка динамики заболевания и выживаемости пациентов. На втором этапе сравнивались больные ССД, позитивные по анти-U1РНП, АЦА и анти-Sc170, выявлены и проанализированы сходства и различия. Для анализа использованы корректные методы статистической обработки данных при помощи программы Statistica 10 с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа.

В третьей главе диссертационной работы, посвященной собственным результатам исследования, в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. Продемонстрированы результаты комплексного исследования пациентов, автор дает полноценную оценку клинико-лабораторной характеристики исследуемой группы больных ССД. Автор

показал, что при общем сходстве основных проявлений заболевания больные с гиперпродукцией анти-U1РНП существенно отличались по сочетанию симптомов и синдромов от больных, позитивных по АЦА и анти-Sc170, кроме того, имеются лабораторные (включая иммунологические) и генетические отличия. Пациенты основной исследуемой группы изучены в динамике и проведен анализ выживаемости больные с гиперпродукцией анти-U1РНП.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами зарубежной литературы. В целом, в главе проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично.

Выводы обобщают представления автора о представленных данных, полностью соответствуют задачам и адекватно отражают полученные результаты. Основные результаты диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных ревматологических научных форумах, в силу чего они прошли широкую апробацию.

Диссертационная работа Шаяхметовой Р.У. является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне.

Практические рекомендации могут быть применены в практике врача ревматолога. Достаточный клинический материал, современные методы исследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов исследования и его выводах.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации. В автореферате четко отражено содержание работы. Иллюстрированный материал отражает существо проведенных исследований, диссертация и автореферат изложены хорошим литературным языком, легко читаются.

Существенных замечаний по тексту и содержанию диссертации нет. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертации:

1. Что послужило причиной назначения анти-В-клеточной терапии? Отличались ли эти пациенты от общей группы?

2. Известно, что присутствие анти-U1РНП ассоциируется с чертами разных заболеваний – системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), поли- и дерматомиозита. Оценивалось ли соответствие больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, критериям данных патологий?

3. В работе проведено иммуногенетическое типирование типировании аллелей гена HLA-DRB1*01, *04 и *05 у больных, позитивных по анти-U1РНП и позитивных по анти-Sc170. Почему для сравнения была выбрана группа больных ССД, позитивных по анти-Sc170? Проводился ли сравнение с больными с гиперпродукцией АЦА?

Заключение

Диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны на тему «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РНП)», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ананьевой Лидии Петровны, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющее значение для развития ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны 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

