

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Шостак Надежды Александровны 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 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.

В последние годы актуальным стало изучение клинико-иммунологических субтипов ревматических болезней. Известно, что «склеродермические» аутоАТ имеют значение как серологические маркеры определенных клинических фенотипов, а различные клинико-иммунологические фенотипы ССД различаются по частоте и выраженности проявлений заболевания, прогрессированию поражения внутренних органов и систем, прогнозу. Таким образом, более детальное изучение фенотипов ССД, представляется актуальным, учитывая активно разрабатываемый в последние годы индивидуальный подход к ведению больных, и будет способствовать улучшению диагностики, лечения и прогноза заболевания.

Особый интерес при ССД вызывают антитела к рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), которые могут выявляться среди пациентов, удовлетворяющих классификационным критериям ССД, но не имеющих специфические для ССД антиядерные антитела.

Работ, посвященных изучению больных ССД, позитивных по анти-U1РНП, в зарубежной литературе мало, а отечественные исследования по этой теме отсутствуют. При этом имеются данные, что для данной группы больных, характерно благоприятное течение заболевания, однако поражение легких может носить тяжелый характер. Имеются лишь единичные данные о хорошем ответе на терапию глюкокортикоидами. Известно, что присутствие анти-U1РНП ассоциируется с чертами разных иммуновоспалительных ревматических заболеваний — системной красной волчанки (СКВ), поли- и дерматомиозита, ревматоидным артритом. Кроме того, наличие анти-U1РНП относится к критериям смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Важно отметить, что СЗСТ со временем может эволюционировать в типичную ССД преимущественно лимитированной формы, а также другие иммуновоспалительных ревматических заболеваний, и лишь у трети больных много лет сохраняется стабильная клиническая картина.

### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны выполнена на современном научно-методическом уровне. Цель и задачи обоснованы и корректно сформулированы. Достоверность полученных результатов и положений научной работы, определяются достаточным объемом клинического материала - 180 больных, включенных в исследование (80 больных позитивных по анти-U1РНП основной группы и 100 больных групп сравнения: 50 больных, позитивных по АЦА и 50 больных, позитивных анти-Sc170). В работе проводилась оценка кожного синдрома, сосудистых проявлений, поражения опорно-двигательного аппарата с использованием

специальных шкал (кожный счет по модифицированной методике G.P. Rodnan, мануального мышечного тестирования (IMACSFORM 04)), применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, а также заполнение опросника по клиническим проявлениям на ранней стадии заболевания и на момент исследования, предшествующей медикаментозной терапии. Проведен анализ широкого спектра основных аутоантител, включая антиядерные. На основании полученных результатов дана подробная клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика больных ССД, позитивных по анти-U1РНП. Также проведено сравнение основных проявления трех клинико-иммунологических субтипов ССД: позитивных по анти-U1РНП, анти-Scl70 и АЦА. Анализ полученных данных позволил выявить определенные закономерности в течение заболевания у больных ССД, позитивных по анти-U1РНП и сформулировать выводы.

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

### **Научная новизна и значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций для науки и практики**

Научная новизна исследования Шаяхметовой Р.У. заключается в том, что впервые детально была описана малоизученная подгруппа больных ССД с гиперпродукцией анти-U1РНП и 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. Впервые проведена оценка соответствия данной группы больных ССД критериям СЗСТ (R. Kasukawa и соавторы, 1987). Кроме того, 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. В работе представлен алгоритм обследования больных с подозрением на ССД с рядом уточнений и дополнений. Результаты внедрены в клиническую практику и в программу подготовки врачей и научных работников по специальности «Ревматология».

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 оригинальные статьи, 1 литературный обзор, 1 лекция в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 7 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

### **Оценка содержания диссертации, её структуры, объема и методов исследования**

Объем, структура и уровень представления данных настоящей диссертации являются достаточными. Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 113 страницах машинописного текста и содержит все необходимые разделы: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Современные литературные источники в количестве 141 (129 - зарубежных и 12 - отечественных), соответствуют теме и направлению исследования. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 13 рисунками, 3 клиническими примерами и 4 приложениями.

Во введении обоснована актуальность изучаемой проблемы. Цели и задачи исследования сформулированы однозначно и корректно.

Методические подходы к их решению обоснованы и информативны. Обзор литературы написан грамотным литературным языком, литературные источники имеют непосредственное отношение к цели и задачи исследования, что свидетельствуют о глубоком знании предмета исследования. В главе «Материалы и методы» изложена структура методического обеспечения работы, представлен комплекс проводимых лабораторных и инструментальных методов исследования. Статистическая обработка результатов выполнена на современном методическом уровне. В третьей главе «Результаты собственных исследований» в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. В главе «Обсуждение полученных результатов» проводится анализ полученных данных в сравнении с имеющимися литературными источниками, проведено обобщение и осмысление полученных результатов. Выводы вытекают из цели и задач исследования и отражают полученные результаты. Основные результаты диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных ревматологических научных форумах.

### **Заключение**

Диссертация Шаяхметовой Рушаны Ульфатовны на тему «Клинико-иммунологическая характеристика больных системной склеродермией, позитивных по антителам к рибонуклеопротеину (АНТИ-U1РNP)», является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, и имеет важное значение для развития ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-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 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».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор  
заведующая кафедрой факультетской  
терапии им. академика А.И. Нестерова

лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ

им. Н.И.Пирогова Минздрава России



Шостак Н.А.

«04» февраля 2021 г.

Адрес автора отзыва: 150000 г. Москва, ул. Островитянова, д.1,  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Тел.: +7(916)142-29-18, e-mail: shostakkaf@yandex.ru

