

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Моисеева Сергея Валентиновича на диссертационную работу Чальцева Богдана Дмитриевича «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», 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 3.1.27 - «Ревматология»

Актуальность темы диссертации

Болезнь Шёгрена (БШ) — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями слюнных и слезных желез, внутренних органов (легких, почек, периферической нервной системы, печени) и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Выработка антител к различным аутоантигенам является характерной чертой БШ.

БШ является клинически крайне гетерогенным заболеванием, однако, в отличие от системной склеродермии, системных васкулитов и других ревматических патологий, выделение клинико-иммунологических субтипов при БШ широко в реальной клинической практике не используется, хотя представляется целесообразным и может способствовать ранней диагностике и лечению БШ, предотвращая прогрессирование и развитие осложнений данного заболевания.

Особый интерес вызывает подгруппа больных БШ, у которых не выявляются специфические для БШ антиядерные антитела, но присутствуют антицентромерные антитела (АЦА).

Данные исследований и литературы об особенностях клинического течения и прогноза заболевания у пациентов с БШ и повышенным уровнем АЦА позволяют высказать гипотезу о том, что позитивность по АЦА у больных БШ может указывать на определенный фенотип болезни. Наряду с

возможностью выделения нового субтипа БШ, интерес представляют также сравнение и поиски отличий у пациентов, позитивных по АЦА, от классического варианта БШ. В этой связи исследование Чальцева Б.Д., освещает актуальную проблему 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 - 183 пациента с БШ, удовлетворяющих Российским критериям заболевания, из которых 119 больных были позитивны по АЦА (82 пациента с изолированной БШ составили основную исследуемую группу, еще 37 пациентов имели сочетание БШ и ССД), медиана длительности наблюдения за пациентами составила 3 года.

Научная новизна выполненного диссертационного исследования заключается в том, что впервые в России была детально описана малоизученная подгруппа больных БШ с гиперпродукцией АЦА, в результате ретро- и проспективного исследования изучено и проанализировано течение заболевания у данной группы больных. Показаны достоверные отличия от «классической» формы БШ по частоте отдельных клинических проявлений и профилю аутоиммунных нарушений. Впервые в мировой практике оценена частота и характеристика аутоиммунных поражений печени и ЛПЗ в данной группе пациентов.

Личный вклад автора

Автором изучена имеющаяся отечественная и зарубежная литература по исследуемой теме. Автор проводил набор пациентов, самостоятельно осуществлял обследование, лечение и динамическое наблюдение в соответствии с планом исследования (лично обследованы 69 пациентов с БШ, позитивных по АЦА, и 64 пациента с классической БШ, данные на остальных пациентов, включенных в исследование, были взяты из архива). Диссертант принимал участие в разработке тематических карт пациента с

БШ, позитивного по АЦА, создал и заполнил электронную базу данных, обобщил и проанализировал полученные данные. На основе проведенной статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования, сопоставления с данными литературы, автором сформулированы выводы и практические рекомендации, разработан алгоритм дифференциальной диагностики АЦА-позитивных пациентов.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты достаточно освещены в научной печати. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 7 – 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 198 источников, в том числе 23 отечественных и 175 зарубежных. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 8 рисунками, 5 клиническими примерами и 2 приложениями.

Во введении 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 четыре этапа: на первом этапе

АЦА-положительные пациенты разделены на три группы (БШ, ССД, БШ в сочетании с ССД), произведено сравнение данных групп, оценены подходы к дифференциальной диагностике в группе АЦА-положительных пациентов. На втором этапе сравнивались АЦА-положительные и АЦА-отрицательные больные с БШ, выявлены и проанализированы сходства и различия. На третьем этапе из основной группы выделены пациенты с признаками аутоиммунных поражений печени, приведена их характеристика, оценена их частота и течение. На четвертом этапе выделены пациенты с АЦА-положительной БШ и ЛПЗ, приведена их характеристика, оценены их частота и течение, выявлены предикторы лимфопролиферации в данной группе больных, произведено сравнение частоты и клинического течения ЛПЗ при АЦА-положительной и классической БШ. 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 пациентов с БШ. Диссертантом показано, что более половины пациентов с достоверной БШ, положительной по АЦА, и не имеющих признаков ССД, не имеют характерных для классической БШ антиядерных антиRo/La-аутоантител и ревматоидного фактора, что может затруднять диагностику БШ в данной группе пациентов. Автор показал, что больные с БШ и гиперпродукцией АЦА существенно отличались по ряду клинических и иммунологических характеристик от пациентов с БШ, отрицательных по АЦА. Также автор продемонстрировал, что пациенты с АЦА-положительной БШ чаще, чем при классической БШ имеют признаки аутоиммунного поражения печени, которое в большинстве случаев имеет бессимптомное медленно прогрессирующее течение и редко

сопровождается развитием цирроза печени. Диссертантом было показано, что ЛПЗ при АЦА-позитивной и классической БШ развиваются с одинаковой частотой у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания и минимальными системными проявлениями.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами зарубежной литературы. В общем и 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 Чальцева Б.Д. 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. В данном исследовании большинство пациентов основной группы были серонегативны по антиRo/SS-A-, антиLa/SS-B-антителам и

ревматоидному фактору и при этом имели достоверную болезнь Шёгрена. С вашей точки зрения, означает ли это, что антицентромерные антитела должны быть включены в критерии болезни Шёгрена?

2. При анализе железистых проявлений частота выявления паренхиматозного паротита по данным сиалографии и УЗИ была сопоставима. Означает ли это, что в клинической практике УЗИ потенциально может заменить сиалографию в диагностике поражения слюнных желез при болезни Шёгрена?

3. Согласно международным рекомендациям по ведению пациентов с болезнью Шёгрена, системная терапия при железистых формах заболевания не рекомендуется. При этом в настоящем исследовании лимфомы, как в основной, так и в контрольной группах, развивались у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания и поздними стадиями поражения слюнных и слезных желез. По вашему мнению, говорит ли этот факт о необходимости проведения системной терапии у всех пациентов с болезнью Шёгрена, вне зависимости от наличия системных проявлений заболевания?

Заключение

Диссертация Чальцева Б.Д. на тему «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», выполненная под руководством доктора медицинских наук Васильева Владимира Ивановича, 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 Чальцева Богдана Дмитриевича 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 3.1.27 - «Ревматология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор

заведующий кафедрой внутренних,

профессиональных болезней и ревматологии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России

Моисеев С.В.

«25» сентября 2021 г.

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор

Воскресенская О.Н.



Адрес автора отзыва: 150000 г. Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.5,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Тел.: +7(916)686-41-66, e-mail: avt420034@yahoo.com