

ОТЗЫВ
официального оппонента доктора медицинских наук
Маслянского Алексея Леонидовича
на диссертацию Чальцева Богдана Дмитриевича
« Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена,
ассоциированной с антицентромерными антителами», представленную
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности: 3.1.27 - ревматология

Актуальность исследования

В соответствии с современными представлениями болезни Шёгрена (БШ) в структуре диффузных заболеваний соединительной ткани принадлежит особое место, что связано с ее высокой распространенностью, повышенной частотой развития лимфопролиферативных заболеваний, а также недостаточно разработанными подходами к терапии. Клинико-иммунологическая гетерогенность БШ, не высокая диагностическая чувствительность анти Ro/SSA, как основного иммунологического маркера болезни, выявление ассоциаций, в том числе с атипичными для болезни Шёгрена аутоантителами (такими как антицентромерные аутоантитела (АЦА)), а также распространенность серонегативного варианта заболевания создают объективные сложности для ранней диагностики данной нозологической формы. В то же время, вопрос о диагностической значимости иных, нежели анти Ro/La аутоантитела, в диагностике БШ не решен окончательно, в связи с чем они не входят в текущие версии классификационных критериев данного заболевания.

БШ характеризуется большим разнообразием внежелезистых проявлений, наличие которых, их спектр и степень выраженности во многом определяют долгосрочный прогноз. Однако, если ассоциации между такими традиционными биомаркерами, как анти Ro/SS-A и La/SS-B аутоантитела, криоглобулины, ревматоидный фактор, и особенностями клинических проявлений в целом достаточно полно охарактеризованы в литературе, что

позволяет говорить о существовании клинико-иммунологических субтипов заболевания, то данные о клиническом значении «минорных» аутоантител, и прежде всего АЦА, остаются в целом достаточно фрагментарными.

Фундаментальные исследования, посвященные изучению иммунопатогенеза болезни Шёгрена, в последние годы привели к созданию таргетных иммунобиологических препаратов, таких как искалимаб, ианалумаб и других, находящихся в настоящий момент на завершающих этапах клинических исследований. Можно предполагать, что залогом их успешного клинического применения во многом будут являться ранняя диагностика, а также корректное выделение клинико-иммунологических субтипов заболевания.

В силу вышесказанного, диссертационное исследование Богдана Дмитриевича Чальцева «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», которое ставит своей целью изучение клинических и лабораторных особенностей пациентов с болезнью Шёгрена, высокопозитивных по антицентромерным антителам, является крайне своевременной и высокоактуальной работой, значимость которой не вызывает сомнений.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими нормами.

Соискателем были четко сформулированы и реализованы критерии формирования групп пациентов. Использованный объем выборки, включавший 183 пациента с болезнью Шегрена, среди которых 119 позитивных по АЦА, соответствовал цели исследования и позволил провести все запланированные сопоставления.

Автором был использован современный комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватный цели и сформулированным задачам. То же самое следует сказать о математическом аппарате, использованном для статистической обработки результатов. Все положения, выносимые на защиту, обоснованы фактическим материалом. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, тщательно аргументированы, полностью основаны на результатах проведенного исследования. Результаты интерпретированы на основании анализа внушительного массива данных актуальной отечественной и зарубежной литературы.

Все это в совокупности обусловило достоверность сформулированных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

Положительной стороной работы является подход автора к формированию групп, опирающийся на базу данных лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Было обследовано 136 позитивных по антицентромерным аутоантителам пациентов, из которых данные по 131 (119 с БШ, 37 сочетание БШ и системной склеродермии, 12 с системной склеродермией) были проанализированы в ходе настоящей работы. Для анализа клинико-иммунологических особенностей, присущих выделенному автором субтипу болезни Шёгрена, ассоциированному с АЦА, в качестве группы сравнения была подобрана группа больных классической, АЦА-негативной БШ, насчитывавшая 64 пациента, что представляется абсолютно справедливым решением.

Наличие крупной когорты столь редких пациентов (АЦА-позитивные больные БШ), позволили автору впервые в России дать их клинико-лабораторные характеристики и выделить соответственный клинико-иммунологический субтип заболевания. В работе убедительно доказано, что БШ, ассоциированная с АЦА, имеет существенные клинические и лабораторные отличия от классического варианта данного заболевания (поздний возраст дебюта, отличия в спектре внежелезистых проявлений заболевания, меньшая частота рецидивирующих паротитов, лейкопении, более низкая частота повышения уровней IgG, СОЭ, СРБ, РФ, анти Ro/SS-A и La/SS-B, большая распространенность антимитохондриальных аутоантител и повышенного уровня IgM), что необходимо учитывать при ее диагностике. Основываясь на результатах проведенного исследования, автором был разработан алгоритм дифференциальной диагностики при выявлении у пациента антицентромерных аутоантител.

В частности, основываясь на данных когорты, автором продемонстрирован высокий риск развития аутоиммунных поражений печени в структуре АЦА позитивной БШ, и дана их подробная клинико-морфологическая характеристика. Было установлено, что наиболее часто данные внежелезистые проявления БШ представлены первичным биллиарным холангитом или эпителиитом биллиарных протоков, и характеризуются сравнительно мягким, медленно-прогрессирующим течением.

Наконец, в рамках работы были получены приоритетные в мировом масштабе данные, относящиеся к клинико-лабораторной и морфологической характеристикам лимфопролиферативных заболеваний у АЦА позитивных больных БШ. Углубленное изучение подгруппы пациентов, у которых имело место развитие лимфопролиферативного заболевания, позволило автору идентифицировать предикторы лимфопролиферации: стойкое увеличение слюнных/слезных желёз, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в периферической крови, лимфоидную инфильтрацию МСЖ (более 200 клеток в фокусе), моноклональную секрецию в сыворотке крови, а

также тяжелую ксеростомию, что имеет несомненную научно-практическую ценность.

Неизбежной обратной стороной использованного при формировании групп подхода (апелляция к базе данных лаборатории, специализирующейся на диагностике и лечении БШ) оказалась невозможность экстраполяции полученных данных на популяционный уровень.

С методологической точки зрения, изучение морфологической структуры печени у всех АЦА положительных пациентов БШ могло бы дать автору возможность получение новых, уникальных данных. Это ограничение, продиктованное необходимостью избавить пациентов от необоснованного инвазивного вмешательства, абсолютно этически оправдано, однако могло привести к недооценке частоты субклинического поражения у АЦА позитивных больных БШ. Указанное пожелание ни в коей мере не ставит под сомнение достоверность сделанных автором выводов.

Полученные в работе данные свидетельствуют о целесообразности при выявлении у пациента антицентромерных антител исключать, помимо системной склеродермии и БШ, также первичный биллиарный холангит, дополняя обследование прежде всего соответствующим набором стоматологических и офтальмологических тестов, оценку клинических и лабораторных признаков поражения печени.

В целом, результаты настоящего исследования имеют перспективу для разработки новых алгоритмов диагностики и дифференциальной диагностики БШ, а также должны быть учтены при разработке нового сета классификационных критериев данного заболевания.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа выполнена в традиционном стиле, изложена на 105 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения

полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 23 отечественных и 175 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 8 рисунками.

Введение крайне убедительно обосновывает актуальность диссертационной работы, включает цель, задачи, научную новизну, научно-практическую значимость диссертации, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы, а также передает личный вклад автора в работу.

В обзоре литературы Б.Д. Чальцев развернуто анализирует проблему клинической и иммунологической гетерогенности болезни Шёгрена, взаимосвязи между серологическим профилем и спектром внежелезистых проявлений данного заболевания. Становится очевидной необходимость углубленного исследования минорных клинико-иммунологических форм БШ, прежде всего ассоциированной с АЦА. Отдельные разделы обзора посвящены методам анализа антицентромерных аутоантител, а также сравнительной характеристике нескольких сетов классификационных критериев данного заболевания.

Во второй главе описаны материалы и методы диссертационного исследования. Приведено подробное описание участников исследования, четко указаны критерии включения, представлен перечень лабораторных (в том числе иммунологических), инструментальных, морфологических и молекулярно-биологических методов исследования. Возможно, стоило уточнить использованные автором критерии исключения (если они были). В целом, данный раздел дает понятие о характере диссертационного исследования, справедливости и подлинности представленных результатов.

Третья глава «Результаты исследования» состоит из 4 частей. В первой части представлены данные сравнительного анализа клинических и лабораторных особенностей в группах больных с БШ, ассоциированной с АЦА, АЦА позитивных больных при сочетании БШ и ССД, а также АЦА

позитивной лимитированной формой ССД. Представление об АЦА, как об одном из иммунологических маркеров БШ, получает свое подтверждение.

Во второй части производится сопоставление клинических и лабораторных проявлений БШ у АЦА позитивной и АЦА негативной когортах. На основании проведенного анализа, автор обоснованно выделяет АЦА позитивную БШ в качестве отдельного субтипа данного заболевания.

Третья часть посвящена углубленному анализу частоты и характеристик аутоиммунных поражений печени у АЦА позитивных больных БШ. Первичный биллиарных холангит и эпителиит желчных протоков охарактеризованы автором в качестве одного из основных внежелезистых проявлений, присущих данному субтипу БШ.

Наконец, в четвертой части приводятся сравнительные данные, относящиеся к клинико-лабораторной и морфологической характеристикам лимфопролиферативных заболеваний у АЦА позитивных больных БШ, и больных с классическим АЦА-негативным субтипом.

Выводы лаконичны, логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы. Практические рекомендации конкретны, отражают значимость работы для современной ревматологии. В журналах, рекомендуемых ВАК, опубликовано 7 научных статей, полностью отражающих результаты исследования. Работа достаточно апробирована, полученные результаты были представлены автором на Российских и международных научных конференциях и конгрессах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Высказанные комментарии носят дискуссионный характер, не снижают ценность работы и ее общую положительную оценку. В ходе дискуссии, хотелось бы заслушать ответ автора на следующие вопросы:

- 1) Учитывая иммунологическую гетерогенность болезни Шёгрена, считаете ли Вы оправданным в ходе лабораторного (иммунологического) обследования использовать параллельный, мультипараметрический подход,

например базирующийся на технике дот-блота, подразумевающий одновременную детекцию анти Ro/SS-A/La/SS-B, анти СЕНР, антимитохондриальные аутоантитела и другие, или же последовательный подход?

2) Как Вы полагаете, какова патогенетическая роль аутоантител при БШ, если ассоциированный с АЦА и классический субтипы данного заболевания оказываются столь сходными между собой в отношении железистых, но так существенно различаются между собой в отношении внежелезистых проявлений заболевания?

3) Учитывая охарактеризованные Вами различия между АЦА позитивным и АЦА негативным субтипами БШ, целесообразно ли считать АЦА позитивный вариант отдельным вариантом смешанного заболевания соединительной ткани, сочетающего в себе отдельные признаки БШ, ССД и первичного биллиарного холангита, или все-таки субтипом БШ? И возможен ли ответ на этот вопрос без опоры на результаты генетических исследований?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Чальцева Богдана Дмитриевича на тему: «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами», выполненная под научным руководством профессора, доктор медицинских наук Васильева Владимира Ивановича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.27 – ревматология, является целостной, законченной научно-квалификационной работой, в которой отражены клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена ассоциированной с антицентромерными антителами и содержится решение важнейшей для ревматологии научно-практической задачи, а именно, усовершенствование подходов к диагностике и лечению данного клинико-иммунологического варианта болезни Шёгрена. Работа полностью

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.27 – ревматология.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией ревматологии
и иммунопатологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»
Минздрава России.
доктор медицинских наук



А.Л. Маслянский

«25» октября 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт - 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
тел. 8 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук Маслянского Алексея Леонидовича
заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин