

Заключение

членов экспертной комиссии

диссертационного совета 24.1.182.01 при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по диссертационной работе Чельдиевой Фаризы Алановны «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.27. - Ревматология от «19» сентября 2022 г.

Комиссия в составе: доктора медицинских наук Попковой Татьяны Валентиновны, доктора медицинских наук, профессора Соловьева Сергея Константиновича, доктора медицинских наук, профессора Балабановой Риммы Михайловны, избрана для определения соответствия диссертации Ф.А. Чельдиевой «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 3.1.27. – «Ревматология», полноте изложения основных результатов исследования в автореферате, диссертации и публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

На экспертизу представлены рукопись диссертации и автореферата, ксероксы 15 статей и 27 тезисов по теме диссертации соискателя Чельдиевой Фаризы Алановны. Изучив представленные материалы, комиссия констатирует, что диссертация на тему «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» выполнена в лаборатории тромбовоспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А). Диссертация представлена на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. – «Ревматология». Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Лиля Александр Михайлович, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт ревматологии» им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Комиссия пришла к выводу, что диссертационная работа Ф.А. Чельдиевой, посвящена актуальной проблеме: изучению взаимосвязи внекритериальных антифосфолипидных антител с основными клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома (тромбозов и акушерской патологии) и тромбоцитопении.

Антифосфолипидные антитела являются важным патогенетическим фактором в развитии сосудистых осложнений при антифосфолипидном синдроме и системной красной волчанке. Семейство антифосфолипидных антител включает достаточно большую группу аутоантител ценность которых в клинической практике до настоящего времени продолжает обсуждаться. Предметом дискуссий остается включение IgA антифосфолипидных антител в критерии постановки диагноза антифосфолипидный синдром. Известно, что в классификационные критерии системной красной волчанки они наряду с изотипами IgM и IgG включены в раздел иммунологических нарушений, однако их рутинное определение не проводится. Активно изучаются антитела к домену I бета-2 гликопротеина 1 и антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин для стратификации пациентов с высоким риском рецидива клинических проявлений антифосфолипидного синдрома.

В настоящее время сохраняется проблема стандартизации исследований антифосфолипидных антител, в связи с чем каждой лаборатории необходимо выделять свой собственный уровень позитивности антител на основании контрольной группы.

Диагноз антифосфолипидного синдрома может быть выставлен только при обнаружении серологических маркеров согласно критериям 2006 г.

Однако в клинической практике встречаются пациенты с клиническими признаками заболевания, но без стандартных антифосфолипидных антител. В связи с чем есть необходимость в поиске новых специфических маркеров заболевания. В этом отношении большое внимание уделяется исследованию антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин. Некоторые авторы считают, что эти антитела могут быть ещё одним серологическим маркером антифосфолипидного синдрома.

Поскольку на сегодняшний день диагноз антифосфолипидный синдром диктует необходимость в антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии, своевременная диагностика заболевания и оценка риска развития сосудистых осложнений является одной из важных составляющих цели лечения пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой.

В диссертационной работе Ф.А. Чельдиевой «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» на большом клиническом материале были охарактеризованы внекритериальные антифосфолипидные антитела, их связь с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома (тромбозами и акушерской патологией), а также с тромбоцитопенией.

На большом клиническом материале сопоставлены результаты исследования IgG/IgM антител к кардиолипину и IgG/IgM антител к бета-2 гликопротеину 1 двумя различными методами – с помощью иммуноферментного анализа и хемилюминесцентного анализа; оценка полученных результатов была проведена с учетом уровней позитивности исследуемых антифосфолипидных антител, полученных на основании средних значений группы контроля (n=100); показано, что для диагностики антифосфолипидного синдрома и оценки прогноза развития сосудистых осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой наиболее точным и эффективным методом является хемилюминесцентный анализ.

Оценена специфичность и чувствительных различных внекритериальных антифосфолипидных антител в отношении не только диагноза

антифосфолипидный синдром, но и его основных клинических проявлений (тромбозов и акушерской патологии); высокая специфичность исследованных внекритериальных антифосфолипидных антител для диагностики антифосфолипидного синдрома и клинических проявлений свидетельствует о диагностической значимости IgG антител к домену I бета-2 гликопротеина 1 и IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин в верификации антифосфолипидного синдрома у пациентов с сосудистыми осложнениями.

Доказана тесная взаимосвязь между IgG антителами к домену I бета-2 гликопротеина 1, IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин и артериальными тромбозами; позитивность по IgG антителам к домену I бета-2 гликопротеина 1 увеличивает риски артериальных тромбозов в 2,70 раз, а позитивность по IgG антителам к комплексу фосфатидилсерин-протромбин – в 3,22 раза.

При анализе взаимосвязи внекритериальных антифосфолипидных антител с невынашиванием беременности отмечено, что акушерская патология в анамнезе на поздних сроках гестации ассоциируется с позитивными значениями IgG антител к домену I бета-2 гликопротеина 1.

Доказана взаимосвязь между тромбоцитопенией и позитивными значениями IgA антител к бета-2 гликопротеину 1.

Автор выносит на защиту и обосновывает следующие положения:

1. Уровни позитивности антифосфолипидных антител в различных методах их исследования следует стратифицировать для каждой лаборатории, они могут отличаться от значений, заявленных производителями реагентов.
2. В диагностике антифосфолипидного синдрома и в оценке риска развития сосудистых осложнений у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой наиболее точным и эффективным методом является хемилюминесцентный анализ.
3. При подозрении на антифосфолипидный синдром у пациентов с тромбозами и акушерской патологией наряду с классическими

антифосфолипидными антителами рекомендовано определение IgG антител к домену I β 2-гликопротеина 1.

4. У пациентов с сосудистыми осложнениями исследование IgA антител к кардиолипину и антител к β 2-гликопротеину 1 не должно быть первостепенным, так как, несмотря на их высокую специфичность (95 и 93% соответственно) в диагностике антифосфолипидного синдрома, они обладают низкой чувствительностью (54 и 44% соответственно) и не выявляются изолированно.

5. Риск развития тромбозов у пациентов с позитивными значениями IgG антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин был в 4 раза выше, а риск развития антифосфолипидного синдрома — в 5,55 раза, что свидетельствует о важности исследования этих антител.

Заключение

Проведена экспертиза рукописи диссертации и текста автореферата диссертации «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой», представленной Ф.А. Чельдиевой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности по специальности 3.1.27. – Ревматология. В диссертации и материалах 15 статей, опубликованных в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России, в полной мере отражены основные положения исследования. Диссертация может быть представлена к защите на заседании диссертационного совета при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Предлагаем назначить в качестве оппонентов компетентных ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования:

Моисеева Сергея Валентиновича, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования первого

Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); г. Москва.

Беляеву Ирину Борисовну, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Санкт-Петербург.

Ведущей организацией:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.В. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Член комиссии

д. м. н. Попкова Т.В.

Член комиссии

д.м.н., профессор Соловьев С.К.

Член комиссии

д.м.н., профессор Балабанова Р.М.

Подписи д.м.н. Попковой Т.В., д.м.н., профессора Соловьева С.К., д.м.н., профессора Балабановой Р.М. заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоной

к.м.н.



О.А. Никитинская