

ОТЗЫВ

официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН
Моисеева Сергея Валентиновича
на диссертационную работу Чельдиевой Фаризы Алановны
«Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с
антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой»,
представленной к защите 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 исследования

Диссертационная работа Чельдиевой Фаризы Алановны посвящена актуальной научно-практической проблеме по изучению внекритериальных антифосфолипидных антител (аФЛ) при антифосфолипидном синдроме (АФС) и системной красной волчанке (СКВ).

Среди приобретённых тромбофилий АФС занимает одно из ведущих мест. Разнообразие клинических проявлений АФС приводит к мозаичности заболевания. Тромбозы, которые являются наиболее частыми клиническими проявлениями АФС, ассоциируются с очень высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. Акушерская патология в виде эклампсии/преэклампсии может привести к смерти не только плода, но и матери. Особую проблему представляет лечение данного заболевания. Неоднородные механизмы развития, отсутствие клинических и общелабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивы тромбозов, затрудняют ведение пациентов с АФС. Клинические проявления обусловлены гиперпродукцией аФЛ, которые обладают большой неоднородностью, а их определение требует использования специализированных методов диагностики. В зависимости от профиля аФЛ можно прогнозировать риск развития и/или рецидива тромбозов и

акушерской патологии. Однако, зачастую, встречаются пациенты с клиническими проявлениями АФС, у которых не определяются аФЛ. У некоторых пациентов отмечаются только венозные тромбозы, у других – артериальные. У женщин с достоверным АФС и рецидивирующим синдромом потери плода тромбозы могут не регистрироваться. Все вышесказанное диктует необходимость в изучении взаимосвязи аФЛ с клиническими проявлениями заболевания для своевременной диагностики АФС и прогнозирования рисков развития сосудистых осложнений у пациентов с СКВ и АФС.

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

Впервые в России на большом клиническом материале сопоставлены результаты исследования IgG/IgM антител к кардиолипину (аКЛ) и IgG/IgM антител к бета-2 гликопротеину 1 (анти- β 2-ГП1) двумя различными методами – с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и хемилюминесцентного анализа (ХЛА); оценка полученных результатов была проведена с учетом уровней позитивности исследуемых аФЛ, полученных на основании средних значений группы контроля (n=100); показано, что для диагностики АФС и оценки прогноза развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является ХЛА.

Оценена специфичность и чувствительных различных внекритериальных аФЛ в отношении не только диагноза АФС, но и его основных клинических проявлений (тромбозов и акушерской патологии); высокая специфичность исследованных внекритериальных аФЛ для диагностики АФС и клинических проявлений свидетельствует о диагностической значимости IgG антител к домену I бета-2 гликопротеина 1 (анти- β 2-ГП1DI) и IgG/IgM антител к

комплексу фосфатидилсерин-протромбин (аФс/Пт) для верификации АФС у пациентов с сосудистыми осложнениями.

Доказана тесная взаимосвязь между IgG анти-β2-ГП1D1, IgG аФс/Пт и артериальными тромбозами. Позитивность по IgG анти-β2-ГП1D1 увеличивает риск артериальных тромбозов в 2,70 раз, а позитивность по IgG аФс/Пт – в 3,22 раза. При анализе взаимосвязи внекритериальных аФЛ с невынашиванием беременности отмечено, что акушерская патология в анамнезе на поздних сроках гестации ассоциируется с позитивными значениями IgG анти-β2-ГП1D1. Доказана взаимосвязь между тромбоцитопенией и позитивными значениями IgA анти-β2-ГП1.

Все научные положения и выводы работы обоснованы, достоверны и аргументированы, так как они базируются на исследовании достаточного количества больных (242 пациента с ревматическими заболеваниями и 100 относительно здоровых лиц, составивших группу контроля). Все данные обработаны с применением современных методов статистики и их достоверность не вызывает сомнения. Выводы логически следуют из результатов проведенного исследования и в полном объеме отвечают на поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные автором, подтверждаются проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе врачам-ревматологам, а также терапевтам и врачам общей практики.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 6 литературных обзоров, 5 оригинальных научных статей, 4 описания клинических случаев в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований,

и прочих журналах, 27 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертационная работа построена в традиционной манере, изложена на 210 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение собственных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 20 отечественных и 252 зарубежных источника. Диссертация иллюстрирована 73 таблицами, 27 рисунками и 3 клиническими примерами.

В вводной части диссертации автор обосновал актуальность изучаемой проблемы внекритериальных аФЛ при АФС и СКВ. Цель работы и поставленные перед исследователем задачи сформулированы однозначно и корректно. Методические подходы к их решению адекватны, информативны и обоснованы.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, позволяющим читать работу легко и с интересом. Используемые литературные источники имеют непосредственное отношение к целям, задачам и предмету исследования.

В главе «Материал и методы» изложена структура методического обеспечения работы, в которой применен достаточно полный и адекватный поставленной цели комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. Статистическая обработка результатов адекватно выполнена на современном методическом уровне.

Глава «Результаты исследования» состоит из нескольких разделов. Первый раздел посвящен оценке диагностической точности определения исследуемых аФЛ методом ХЛА. При расчете показателей, характеризующих

диагностическую точность, автором было отмечено, что уровни позитивности исследуемых аФЛ не во всех случаях совпадают с уровнями, предложенными фирмой-изготовителем реагентов. Определение собственных значений позитивности на основании контрольной группы является несомненным достоинством данной работы, так как значения позитивности аФЛ для каждой лаборатории могут различаться в связи с отсутствием стандартизации в исследовании аФЛ. Второй раздел посвящен сопоставлению двух методов исследования аФЛ. В этом разделе показано, что в диагностике АФС и в оценке риска развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является ХЛА. Позитивные уровни IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β2-ГП1 ХЛА анализом по сравнению с ИФА ($\chi^2=5,11$, $p=0,02/\chi^2=7,74$, $p=0,005$ и $\chi^2=5,21$; $p=0,02/\chi^2=7,91$, $p=0,004$ соответственно). Третий раздел, самый обширный, посвящен изучению внекритериальных аФЛ у пациентов с АФС и СКВ. Автор подробно рассматривает взаимосвязь между внекритериальными аФЛ (IgG анти-β2-ГП1DI, IgA аКЛ и анти-β2-ГП1, IgG/IgM аФс/Пт) и клинико-лабораторными проявлениями АФС (тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией и критериальными аФЛ). Несомненным достоинством проведенной автором работы является изучение связи внекритериальных аФЛ и отдельных клинических проявлений АФС. Детально рассмотрена взаимосвязь аФЛ с артериальными и венозными тромбозами. Отмечено, что тромбозы артерий, которые ассоциируются с более неблагоприятным прогнозом у пациентов с АФС и СКВ, достоверно связаны с IgG анти-β2-ГП1DI и IgG аФс/Пт. Безусловно положительной оценки заслуживает изучение аФс/Пт, так как многие авторы рекомендуют использовать это антитело в качестве критериального серологического маркера. В четвертом разделе описывается проспективное наблюдение за пациентами. Стоит отметить, что в динамике у исследуемых пациентов отмечается стойкая позитивность не только критериальных, но и внекритериальных аФЛ, что является фактором высокого риска развития сосудистых осложнений и требует

контроля эффективности и переносимости антикоагулянтной терапии. Таким образом, в работе решены все поставленные задачи.

Глава «Обсуждение» представляет собой исчерпывающий анализ полученных данных в сравнении с имеющимися литературными источниками. Глава подытоживает, обобщает и осмысливает собственные результаты.

Выводы основываются на собственных данных, полученных в результате исследования, гармонично вытекают из цели и задач. Заключение диссертации представлено 5 выводами, логично следующими из поставленной цели и задач, полностью соответствующими полученным результатам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. По Вашим данным изолированной позитивности по внекритериальным антителам не отмечалось, стоит ли определять эти антитела у пациентов с вероятным АФС?

2. Насколько антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин могут заменить исследование волчаночного антикоагулянта, определение которого не рекомендовано на фоне антикоагулянтной терапии? Возможно ли внедрение в реальную клиническую практику определение антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин?

3. Как часто тромбоцитопения у пациентов с АФС первичным и вторичным ассоциировалась с тромботическими осложнениями?

Заключение


Диссертация Чельдиевой Фаризы Алановны «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и

системной красной волчанкой», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН Лилы Александра Михайловича, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для отечественной ревматологии.

Актуальность темы, методический подход, новизна и практическая значимость данной работы полностью соответствуют требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27. Ревматология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН


С.В. Моисеев

«20» сентября 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН С.В. Моисеева заверяю

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России,
д.м.н., профессор




О.Н. Воскресенская

Адрес автора отзыва: 119992, г. Москва ул. Россолимо, д. 11, стр. 5 подъезд 4; кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)