

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента  
доктора медицинских наук, доцента  
Беляевой Ирины Борисовны  
на диссертационное исследование 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 ревматология - 3.1.27.**

### **Актуальность исследования**

Антифосфолипидный синдром (АФС) является наиболее частым приобретенным тромбофилическим состоянием, для которого характерны рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерская патология (чаще синдром потери плода) и синтез антифосфолипидных антител (аФЛ): волчаночного антикоагулянта (ВА), антикардиолипиновых антител (аКЛ) и антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta_2$ -ГП-I). АФС подразделяется на первичный и вторичный. Первичный АФС протекает самостоятельно, а вторичный – на фоне другого диагностированного заболевания, в частности на фоне системной красной волчанки (СКВ). По данным различных исследований АФС может развиваться у 30–70% больных СКВ и наличием аФЛ в крови в течение 20 лет наблюдения.

Несмотря на более чем 35-летнее изучение этого синдрома, сохраняется проблема диагностики АФС. На текущий момент утверждены классификационные критерии АФС в последнем пересмотре (Сидней, 2009). Отсутствие разработанных диагностических критериев АФС, большой спектр его клинических проявлений и сходство с клиническими маркерами СКВ значительно затрудняют диагностику, дифференциальную диагностику и своевременное назначение патогенетической терапии при этой патологии.

Существующие серологические маркеры АФС, согласно международным классификационным критериям, не всегда способствуют своевременной диагностике заболевания. В последние годы появились немногочисленные исследования, результаты которых установили влияние антифосфолипидных антител (аФЛ), не заявленных в классификационных критериях АФС, на риски развития акушерской патологии и тромботических осложнений у этих пациентов, однако этот вопрос требует уточнения. Отсутствие стандартизации в тест-системах, несмотря на имеющиеся рекомендации по исследованию аФЛ, приводит к межлабораторным вариациям, что так же затрудняет диагностику АФС.

Нерешенной задачей остается оценка риска развития тромбозов при АФС. Определение чувствительности и специфичности «внекритериальных» антифосфолипидных антител при отсутствии существующих серологических маркеров АФС у пациентов с клиникой тромбозов и акушерской патологии является одной из актуальных задач современной медицины. Это определяет своевременность, высокую научную и практическую направленность данного исследования. Отдельной задачей Ф.А. Чельдиева ставит сравнение двух лабораторных методов диагностики АФС – иммуноферментного анализа (ИФА) и хемилюминесцентного анализа (ХЛА) для диагностики АФС. Особое внимание диссертант уделяет проспективному наблюдению за пациентами с АФС и динамическому определению внекритериальных аФЛ.

Учитывая вышесказанное, настоящее диссертационное исследование, без сомнения, является актуальным и значимым для современной ревматологии, так как ставит важные задачи и предлагает рациональные пути решения.

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

Цель и задачи настоящего исследования сформулированы четко и корректно. Не вызывает сомнений новизна основных положений работы. Так, на

основании сопоставления результатов исследования IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти-β2-ГП1 2 различными методами (ИФА и ХЛА) показано, что для диагностики АФС и оценки прогноза развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является ХЛА. Оценены специфичность и чувствительность различных внекритериальных аФЛ в отношении достоверного АФС и его основных клинических проявлений. Высокая специфичность исследованных внекритериальных аФЛ свидетельствует о диагностической значимости IgG анти-β2-ГП1D1 и IgG/IgM аФс/Пт в верификации АФС у пациентов с сосудистыми осложнениями. 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.

Работа проведена на достаточном клиническом материале. Научному анализу подвергнуты результаты обследования и лечения 242 больных, из которых 192 пациента наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2019 по 2021 г. с одним из следующих диагнозов: первичный АФС (n=55), вероятный АФС (n=12), СКВ с АФС (n=61) и СКВ без АФС (n=64). Группу сравнения составили 50 пациентов, среди них 41 пациент был с другими ревматическими заболеваниями (РЗ) (из них 19 (38%) с тромбозами в анамнезе), 3 беременные женщины без РЗ и 6 пациентов с тромбозами в анамнезе без установленной причины. В контрольную группу вошли 100 относительно здоровых лиц (без РЗ, не имеющих онкологической патологии и инфекционных заболеваний). Это позволило автору сформулировать основные положения работы, выводы и практические рекомендации. Для обработки полученных данных использовались современные и надежные статистические методы. Выводы логичны и четко соответствуют поставленным задачам. Все результаты диссертации Ф.А. Чельдиевой, положения и выводы научно обоснованы и соответствуют теме и направлению работы.

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

Основные результаты исследования в полной мере отражены в печатных работах. 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**

Диссертация построена по традиционному плану. Текст изложен на 210 страницах. Диссертационное исследование состоит из введения (с обоснованием актуальности и научной новизны, формулировкой целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту), четырех глав (обзор литературы, изложение используемых материалов и методов, представление собственных результатов, их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы с привлечением 252 зарубежных источников и 20 отечественных. Диссертация иллюстрирована 73 таблицами, 27 рисунками и 3 клиническими примерами.

В главе «Введение» автором проанализирована актуальность изучения исследования аФЛ. Цели исследования и поставленные задачи сформулированы четко и логично. Убедительно представлена научная новизна исследования и определена ее практическая значимость.

Первая глава представлена обзором литературных данных, который изложен хорошим литературным языком и легко читается. В обзоре литературы достаточно широко проанализировано патогенетическое воздействие аФЛ на различные звенья гемостаза, методы исследования аФЛ, подробно рассмотрена

связь внекритериальных аФЛ с АФС и его клиническими проявлениями при СКВ, освещены вопросы взаимосвязи тромбоцитопении и аФЛ.

Тщательный анализ литературных источников позволил автору определить необходимость и значимость проведения диссертационного исследования.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена принципам отбора больных в исследование, критериям включения пациентов, описанию лабораторных и инструментальных методов диагностики. Несомненной заслугой данной работы является большой объем клинического материала: в исследование включено 242 пациента, из которых с первичным АФС были 55 пациентов, с вероятным АФС – 12, с СКВ с АФС – 61, с СКВ без АФС – 64. Группу сравнения составили 50 пациентов, среди них 41 пациент был с другими РЗ (из них 19 (38%) с тромбозами в анамнезе), 3 беременные женщины без РЗ и 6 пациентов с тромбозами в анамнезе без установленной причины. В контрольную группу вошли 100 относительно здоровых лиц (без РЗ, не имеющих онкологической патологии и инфекционных заболеваний). Всем больным, наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами исследования, проводилось определение аФЛ: IgG/IgM антител к кардиолипину (аКЛ), IgG/IgM антител к бета-2 гликопротеину (анти-β2-ГП1) методом ИФА, IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти-β2-ГП1 и IgG антител к домену I бета-2 гликопротеина 1 (анти-β2-ГП1DI) методом ХЛА, IgG/IgM антител к комплексу фосфатидилсерин-протромбин (аФс/Пт), волчаночного антикоагулянта (ВА). Для статистической обработки результатов использовались современные и надежные методы статистики, которые в дальнейшем позволили сделать обоснованные выводы.

В третьей главе «Собственные результаты исследования» в полной мере решены поставленные задачи. Автор справедливо заключает, что в диагностике АФС и в оценке риска развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является ХЛА. Выявлены внекритериальные аФЛ, которые ассоциируются с артериальными тромбозами: IgG анти-β2-ГП1DI и IgG аФс/Пт. Эти данные могут способствовать

своевременному и адекватному выявлению риска развития артериальных тромбозов и проведению их обоснованной профилактики. Кроме того, Чельдиевой Ф.А. определено, что IgG анти-β2-ГП1D1 ассоциируются с преэклампсией/эклампсией и фетоплацентарной недостаточностью, а IgA анти-β2-ГП1 – с тромбоцитопенией.. Риск развития АФС у пациентов с позитивными значениями IgG аФС/Пт в 5,55 раза выше. В качестве лабораторных критериев диагностики АФС автором рекомендовано определение IgG/IgM аФС/Пт.

Достаточный клинический материал, современные методы исследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов исследования.

В главе «Обсуждение» диссертант провел глубокий научный анализ полученных результатов, развернуто сопоставив их с данными, полученными ранее отечественными и зарубежными исследователями. Особая ценность данной главы обусловлена представленным алгоритмом диагностики АФС, разработанным автором .

Заключение диссертационного исследования содержит пять выводов и практические рекомендации, которые логично вытекают из поставленной цели и задач, и полностью соответствуют полученным результатам.

Автореферат всеобъемлюще отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, однако возникли вопросы, которые носят дискуссионный характер и не снижают ценность представленного исследования.

Вопрос 1. По Вашим данным, результаты ИФА и ИХЛ для выявления «критериальных» антифосфолипидных антител совпадают не полностью, а большей чувствительностью обладает ИХЛ. В связи с этим, следует ли доверять только ИХЛ, или при постановке диагноза АФС необходимо последовательно учитывать результаты как ИФА, так и ИХЛ ?

Вопрос 2. Среди обследованных Вами пациенток с АФС имелась тенденция к более частой акушерской патологии на поздних сроках гестации у женщин с позитивными значениями IgG анти-β2-ГП1D1 по сравнению с IgG

