

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Марусенко Ирины Михайловны на диссертационную работу
Кузнецовой Полины Андреевны «Клинико-иммунологические
взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Актуальность темы диссертации

Ревматоидный артрит относится к заболеваниям высокой медико-социальной значимости, обусловленной как значительной его распространенностью, так и прогрессирующим характером течения, приводящим к ранней инвалидизации больных. Согласно данным исследований, распространенность ревматоидного артрита в разных странах достигает 1-3%. Около 50% больных в течение первых пяти лет болезни теряют трудоспособность, причем большую часть из них составляют женщины молодого возраста.

Расширение спектра определяемых у больных ревматоидным артритом биомаркеров может повысить информативность иммунологического обследования, прежде всего при серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) вариантах заболевания, особенно при ранней диагностике.

Вышесказанное предопределяет необходимость проведения исследований, посвященных выявлению новых диагностически эффективных маркеров заболевания. Тема диссертации Кузнецовой П.А. является актуальной и своевременной для ревматологии и клинической практики в целом.

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

Диссертация Кузнецовой Полины Андреевны «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» выполнена на современном научно-методическом уровне.

Цель и задачи работы сформулированы корректно. Используемые методы для решения поставленных вопросов адекватны, современны и информативны. Следует отметить большое количество исследованных больных (300 пациентов различными ревматическими заболеваниями: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Бехтерева, системная склеродермия, болезнь Шегрена), что позволяет высоко оценить методический уровень работы и обоснованность научных положений.

При анализе полученных данных применялись современные статистические методы обработки, что также позволяет не сомневаться в обоснованности выводов и практических рекомендаций.

Методы исследования, применяемые в диссертации, современны и адекватны, полностью соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. Результаты исследования полноценно и наглядно отражены в графиках и таблицах. Исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки и проведено в достаточном объеме.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Новизна полученных результатов заключается в том, что впервые в России проведено комплексное обследование больных ревматоидным артритом в зависимости от активности, длительности, серопозитивности и стадии данного заболевания, а также пациентов с болезнью Бехтерева, системной склеродермией, системной красной волчанкой и болезнью Шегрена с применением аутоантител к различным представителям

гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина HNRNP и посттрансляционным модификациям виментина (цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным). При этом было установлено, что аутоантитела к ядерному рибонуклеопротеину HNRNP В1 имели прямые корреляционные взаимосвязи с длительностью и наличием активности ревматоидного артрита, а аутоантитела к цитруллинированным и карбамилированным изоформам виментина коррелировали с наличием активности РА.

Впервые было показано, что повышение уровня аутоантител к ядерному рибонуклеопротеину HNRNP В1 наблюдалось не только у пациентов с ревматоидным артритом, но и у больных системной склеродермией.

Результаты данной работы внедрены в практическую деятельность ревматологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ ЛОКБ и СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», в учебный процесс кафедры терапии и ревматологии имени Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, а также в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материалы диссертации представлены в 13 публикациях, из них четыре статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также одна статья в зарубежном журнале. Основные результаты диссертации докладывались на научно-практических конференциях и съездах, посвященных проблемам ревматологии, в силу чего они прошли широкую апробацию.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 147 источников, из которых 24 отечественных и 123 иностранных авторов. Работа изложена на 131 странице машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 28 рисунками.

Во введении автором показана актуальность исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Задачи соответствуют поставленной цели. Обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена обзору литературных данных по выбранной теме. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с интересом. Подробно анализируются общие вопросы, посвященные различным клинко-иммунологически вариантам течения ревматоидного артрита. Завершают обзор литературы данные по различным иммунологическим диагностическим маркерам ревматоидного артрита. В данной главе автор вполне обоснованно делает вывод о том, что клиническое значение аутоантител к различным посттрансляционным модификациям виментина, а также к различным представителям комплекса анти-RA33 остается неизученным в настоящее время. Именно такой скрупулёзный анализ литературных источников позволил автору обосновать необходимость данного исследования, целью которого явилось изучение диагностической значимости аутоантител к различным компонентам ядерного антигена HNRNP, цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом, а также разработка алгоритма диагностики данного заболевания с применением этих иммунологических маркеров.

В главе 2 подробно изложены материал и методы исследования. В работу были включены 353 человека, в том числе 144 больных с различными

вариантами течения ревматоидного артрита, 156 пациентов с другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями (системная красная волчанка, болезнь Бехтерева, системная склеродермия, болезнь Шегрена) и 53 испытуемых контрольной группы. Представлены критерии включения, исключения, клиническая характеристика исследуемых групп.

Следует отметить, что в данной главе описано выполнение рентгенографии кистей и стоп у больных ревматоидным артритом с оценкой степени структурного повреждения и рентгенологического прогрессирования с помощью метода Шарпа в модификации Ван дер Хейде. Однако в дальнейшем в диссертации отсутствуют данные об индексе Шарпа у исследуемых больных.

Для решения поставленных задач применялись современные методы обследования. Несомненным достоинством диссертации следует считать совместную работу с немецкими врачами ревматологами из Германии. При статистической обработке результатов использовались современные методы математической статистики.

Главы 3-5 посвящены изложению полученных результатов. В результате исследования установлено, что у больных ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева, системной красной волчанкой, системной склеродермией и болезнью Шегрена имеются прямые корреляционные связи между иммунологическими маркерами семейства RA33 и основными проявлениями ранней и развернутой стадий ревматоидного артрита. На первом этапе дифференциальной диагностики ревматоидного артрита достаточно информативными остаются РФ и АЦЦП. При этом дополнительное определение аутоантител к HNRNP B1 позволяет улучшить диагностику раннего ревматоидного артрита. Представитель семейства анти-RA33 анти-HNRNP B1 превосходит по своей диагностической эффективности анти-HNRNP A2, однако нужно иметь в виду, что положительный результат теста на выявление анти-HNRNP B1 не исключает диагноз системной склеродермии.

Автором убедительно показано, что сочетанное определение аутоантител к HNRNP A2, а также аутоантител к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина целесообразно использовать на втором этапе серологического обследования при подозрении на ревматоидный артрит, особенно при получении отрицательных результатов исследования на наличие АЦЦП и РФ.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами отечественной и зарубежной литературы. В целом, в главе проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично. Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты.

Диссертационная работа Кузнецовой П.А. является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет. Однако при изучении работы возникли следующие вопросы к диссертанту:

1. В главе 2 и 3 рентгенологическая характеристика больных ревматоидным артритом представлена следующим образом: эрозивный артрит – 21%, неэрозивный артрит – 79%; а в главе 5 – наоборот (21% – неэрозивный артрит, 79% – эрозивный артрит). Каким образом это повлияло на анализ корреляционных взаимосвязей между уровнем определяемых антител и наличием эрозивных изменений на рентгенограммах?
2. Почему при оценке прогностической роли определяемых аутоантител у 144 больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания применено разное разделение исследуемых пациентов на подгруппы? При определении

аутоантител к различным компонентам ядерного антигена HNRNP выделен ранний РА – до 6 месяцев и развернутый/поздний РА – более 6 месяцев, а при определении аутоантител к различным посттрансляционным модификациям виментина выделены: очень ранний РА – до 3 месяцев, ранний РА (3-12 месяцев) и развернутый/поздний РА – более 12 месяцев.

3. Можно ли говорить о достоверном выявлении в значимом титре каких-либо исследованных аутоантител у пациентов без активности ревматоидного артрита, если в группах изучения аутоантител к HNRNP B1 и к различным посттрансляционным модификациям виментина низкая активность была у 4 больных, ремиссия – у 1; а в группе изучения аутоантител к HNRNP A2 ремиссия была у 1 больного, пациентов с низкой активностью не было (из 144 человек)?

Заключение

Диссертационная работа Кузнецовой Полины Андреевны «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», выполненная под руководством академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Мазурова Вадима Ивановича, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи – разработка алгоритма диагностики ревматоидного артрита с использованием аутоантител к HNRNP B1, HNRNP A2, а также к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина, что имеет существенное значение для ревматологии.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября

2013 года (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 года, №748 от 2 августа 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.


Профессор кафедры госпитальной терапии
Медицинского института Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Петрозаводский
государственный университет»
доктор медицинских наук, профессор
Марусенко И.М.



«22» января 2018 года

Подпись д.м.н., профессора Марусенко И.М. заверяю:

Адрес официального оппонента: 185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
Проспект Ленина, д.33. ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»
Тел. 8 (8814-2) 71-10-01; e-mail: rectorat@petru.ru, imarusenko@yandex.ru

Подпись руки <i>Марусенко</i>	
<i>Ирина Михайловна</i>	
УДОСТОВЕРЯЮ.	
Уч. секретарь ученого совета <i>Демкина</i>	
<i>Деметриева</i>	
«22» января 2018 г.	