

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
Доктора медицинских наук, профессора
Шостак Надежды Александровны на диссертацию
Кузнецовой Полины Андреевны «Клинико-иммунологические
взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного
артрита», 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
14.01.22 – ревматология

Актуальность темы диссертации

Ревматоидный артрит – это хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, ассоциированное с прогрессированием суставной деструкции, снижением функционального потенциала и качества жизни больных, и возникающих на этом фоне социально-экономическими трудностями. Расширение спектра аутоантител у больных ревматоидным артритом, использующихся для диагностики заболевания, свидетельствует о постоянно расширяющихся представлениях о патогенезе этого системного аутоиммунного заболевания. Особый интерес в настоящее время представляет поиск специфических лабораторных маркеров серонегативного клинико-иммунологического варианта ревматоидного артрита, а также поиск новых иммунологических маркеров, позволяющих улучшить диагностику ранних стадий ревматоидного артрита.

Представляется целесообразным с научной точки зрения определить диагностическая ценность серологических маркеров, которые входят в группу аутоантител к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину HNRNP, а также аутоантител к различным посттрансляционным модификациям виментина. Важным является и тот факт, что диагностическая роль аутоантител к HNRNP и различным посттрансляционным модификациям виментина не изучена при таких заболеваниях, как болезнь Бехтерева, системная склеродермия, болезнь Шегрена и системная красная волчанка.

В связи с этим, представленная работа Кузнецовой П.А., посвященная изучению диагностической значимости серологических маркеров при различных клинико-иммунологических вариантах течения ревматоидного артрита, несомненно является важной и актуальной.

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

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (144 пациентов основной группы, 156 в группе сравнения, 53 – контрольная группа), применением современных методов статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании проведено тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех пациентов.

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 (цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным) виментина.

Впервые было показано, что повышение уровня одного из представителей гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина HNRNP, а именно анти-HNRNP B1, наблюдалось не только у пациентов с ревматоидным артритом, что подтверждено многочисленными исследованиями ранее, но и у больных системной склеродермией. В научной литературе ранее не приводились данные о высокой встречаемости данных аутоантител у больных системной склеродермией. Это позволяет утверждать, что аутоантитела к HNRNP B1 имеют определенный патогенетический потенциал и требуют дальнейших исследований по оценке их диагностической значимости при системной склеродермии.

По результатам проведенного исследования установлено, что аутоантитела к HNRNP A2, HNRNP B1, а также к различным посттрансляционным модификациям виментина являются высокоспецифичными маркерами ревматоидного артрита, независимыми от выявления основных серологических маркеров ревматоидного артрита – ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

Проведенное исследование показало, что изученные автором маркеры могут использоваться в дифференциальной диагностике системных аутоиммунных заболеваний, что имеет важное практическое значение для учреждений амбулаторного и госпитального звеньев.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты проведенного исследования освещены в 13 печатных работах, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационного исследования, а также 1 статья в зарубежном журнале. Результаты исследования были доложены на межрегиональных российских конгрессах и конференциях.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Кузнецовой П.А. является законченным научным квалификационным трудом, написана в классическом стиле, состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, собственные результаты исследования, и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, 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 обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. В первой главе в обзоре литературы обсуждаются современные представления о патогенезе ревматоидного артрита, гетерогенности заболевания, а также о различных иммунологических маркерах ревматоидного артрита, которые используются в настоящее время при диагностике данного заболевания.

Во второй главе представлена общая характеристика обследованных пациентов и методов исследования, включая клинические, инструментальные и современные лабораторные методики. Работа выполнена на достаточном клиническом материале. Автором грамотно использованы методы описательной статистики, корреляционного анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе заключений.

В главах собственных исследований последовательно изучены клинико-иммунологические особенности течения ревматоидного артрита у больных, позитивных по аутоантителам к HNRNP B1, HNRNP A2, а также к различным посттрансляционным модификациям виментина. В диссертационной работе проведен анализ доказательных исследований по применению аутоантител к HNRNP B1, карбамилированным,

цитруллинированным и ацетилированным изоформам виментина у больных ревматоидным артритом в сравнении с другими аутоиммунными ревматологическими заболеваниями (болезнью Бехтерева, системной склеродермией, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена). Статистически обработаны и проанализированы результаты исследования 144 больных с различными вариантами течения ревматоидного артрита, а также 156 пациентов с другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями.

В шестой главе было проанализировано и проведено сопоставление полученных результатов исследования с данными отечественных и зарубежных авторов. Предложен алгоритм диагностики ревматоидного артрита.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты. Достаточный клинический материал, современные подходы к исследованию, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности основных результатов работы. Диссертация изложена хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована.

Принципиальных замечаний к работе Кузнецовой П.А. нет. Однако при знакомстве с работой возникают вопросы, на которые хотелось бы обратить внимание автора:

- 1) В тексте диссертации обосновывается достаточно высокая диагностическая значимость аутоантител к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину HNRNP и различным посттрансляционным модификациям виментина. Используются ли данные аутоантитела в диагностике раннего ревматоидного артрита за рубежом? Входят ли изученные маркёры в рекомендации ACR/EULAR.
- 2) С чем Вы связываете более низкую диагностическую чувствительность анти-HNRNP A2, полученную по результатам Вашего исследования, по сравнению с анти-HNRNP B1, которые принадлежат к одному общему семейству аутоантител.
- 3) В связи с наличием большой группы пациентов, включенных в исследование, которая составила 300 человек с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, и подробным обследованием с большим перечнем иммунологических тестов, какова доля участия автора в исследовании? Являлись ли Вы лечащим врачом этих пациентов?

Однако названные замечания не снижают высокую положительную оценку диссертационной работы и не уменьшают ее теоретическую и практическую значимость.

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 решение поставленной задачи, имеющей важное значение для диагностики ревматических заболеваний.

По объему выполненного исследования, его актуальности, новизне и практической значимости данная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений 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 «Ревматология» (14.01.22)

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор Шостак Н.А.



«16» января 2018 года

Адрес автора отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел. +7916-142-29-18, e-mail: nshostak44@mail.ru

Подпись проф. Шостак Н.А. заверяю



Я СЫЗВЕРЯЮ

ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

«16» января 2018 г.