

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
Маслянского Алексея Леонидовича
на диссертацию Лиля Викторни Александровны
«Клинико-морфологические взаимосвязи при различных вариантах
течения системной красной волчанки», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.18 – внутренние болезни**

Актуальность темы выполненной работы

Системная красная волчанка (СКВ) является заболеванием с высокой медико-социальной значимостью, которая обусловлена поражением женщин репродуктивного возраста, рецидивирующим и неуклонно прогрессирующим течением, существенным снижением качества жизни пациентов, а также повышенным уровнем летальности.

СКВ характеризуется высокой степенью гетерогенности, она может быть представлена множеством клинико-иммунологических субтипов. Безусловно, это значительно осложняет диагностику заболевания. Проблема существования клинико-иммунологических субтипов становится особенно актуальной в свете появления таргетных генно-инженерных биологических препаратов, нацеленных на различные звенья патогенеза данного заболевания (гуморальное звено иммунитета, система интерферона).

В соответствии с современными представлениями развернутой клинической картине СКВ предшествует доклиническая фаза, характеризующаяся продукцией аутоантител, признаками иммунной дисрегуляции и неспецифическими клиническими симптомами, которая в дальнейшем потенциально может трансформироваться в раннюю стадию заболевания. При наличии у пациентов неспецифических клинических и/или серологических признаков, характерных для СКВ, и отсутствии достоверных критериев для постановки диагноза широкое распространение получила модель «неполной» или «вероятной» СКВ. Проблема «неполной СКВ» представляет большой интерес, поскольку, по данным проспективных

исследований, у 50% пациентов с вероятной СКВ в течение 10 лет наблюдения заболевание трансформируется в достоверную СКВ. Однако, в настоящее время данная проблема далека от своего разрешения, и требуется разработка и валидация прогностических биомаркеров, предсказывающих неблагоприятную эволюцию заболевания.

Ранняя и дифференциальная диагностика данной нозологии также остается сложной задачей из-за существования широкого спектра заболеваний, имитирующих СКВ, включающих как неревматические, так и ранние стадии иммуновоспалительных ревматических нозологических форм.

В комплексе мер диагностики СКВ, прежде всего ранних и неполных ее форм, наряду с лабораторными биомаркерами, большое значение приобретают морфологические методы исследования, прежде всего – иммунофлюоресцентное исследование биоптата кожи – тест волчаночной полоски (lupus band test). Данный тест позволяет визуализировать депозиты иммуноглобулинов основных классов и компонентов комплемента вдоль базальной мембраны одного из ведущих органов-мишеней СКВ – кожи. Это раскрывает участие важнейшего патогенетического механизма СКВ – иммунокомплексного повреждения, связанного с активацией гуморального звена иммунитета. Согласно имеющимся данным литературы, тест волчаночной полоски при СКВ характеризует высокая диагностическая специфичность. Однако, до настоящего времени отсутствовали данные о возможности применения теста волчаночной полоски на этапе «неполной» и ранней формах СКВ, что затрудняло более широкое клиническое использование данного метода.

В силу вышесказанного, диссертационное исследование Лиля Виктории Александровны «Клинико-морфологические взаимосвязи при различных вариантах течения системной красной волчанки», которое ставит своей целью изучение взаимосвязей между клинико-лабораторными показателями и данными иммунофлюоресцентного исследования непораженной кожи у больных с развернутой, ранней и вероятной системной

красной волчанкой, является своевременной и высокоактуальной работой, значимость которой не вызывает сомнений.

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

Выбор цели научного исследования обусловлен сохраняющимися трудностями в верификации СКВ при наличии минимальных клинико-лабораторных признаков на этапах оказания первичной медико-санитарной помощи, а также неуточненной прогностической значимости теста волчаночной полосы. Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими нормами.

Соискателем были четко сформулированы и реализованы критерии формирования групп пациентов. Использованный объем выборки, включавший 94 пациента с системной красной волчанкой, среди которых 38 с вероятной СКВ, соответствовал цели исследования и позволил провести все запланированные сопоставления. Все обследованные пациенты проходили полное клинико-лабораторное обследование, что соответствовало принятым стандартам оказания медицинской помощи.

Автором был использован современный комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватный цели и сформулированным задачам. Следует согласиться с применением автором классификационных критериев СКВ, разработанных Международной организацией сотрудничества клиник системной красной волчанки (Systemic Lupus Collaborating Clinic – SLICC), поскольку они представляются наиболее адекватными целям ранней диагностики и выявления неполных форм этого заболевания.

То же самое следует сказать о математическом аппарате, использованном для статистической обработки результатов. Количество и

качество иллюстративного материала позволяют не сомневаться в достоверности результатов исследования. Все положения, выносимые на защиту, обоснованы фактическим материалом. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, тщательно аргументированы, полностью основаны на результатах проведенного исследования. Результаты интерпретированы на основании анализа внушительного массива данных актуальной отечественной и зарубежной литературы.

Объем и структура работы соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Личный вклад соискателя подтверждается достаточным количеством публикаций. Результаты работы достаточно апробированы, полученные результаты были представлены автором на специализированных научных конференциях.

По теме диссертационной работы опубликовано 12 работ, из которых 6 публикаций в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации научных результатов диссертационных исследований.

Все это в совокупности обусловило достоверность сформулированных автором научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

Одним из существенных достоинств данной работы является описание клинических и иммунологических характеристик группы вероятной СКВ, а также проспективное наблюдение за данной группой, в которой у 21% пациентов через 6 месяцев произошла трансформация в достоверную СКВ. Это позволило автору установить прогностические признаки, ассоциированные с прогрессированием неполной СКВ, а также позволило

разработать алгоритм диагностики и практические рекомендации для врачей-терапевтов и врачей-ревматологов по ведению пациентов с вероятной СКВ.

Установлено, что применение гидроксихлорохина в течение 6 месяцев у пациентов с вероятной СКВ в 37% случаев приводило к регрессу клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей, а при наличии отрицательного теста волчаночной полосы – у 50% пациентов.

Существенным для понимания патогенеза СКВ представляется выявление прямой корреляционной зависимости между положительным ТВП и активностью заболевания и различными клиническими проявлениями у пациентов с доказанной СКВ, в то же время выявлена обратная корреляция у данных пациентов с наличием «сухого» синдрома ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

Автором подробно оценена частота и характер коморбидной патологии у пациентов с развернутой, ранней и вероятной СКВ. Продемонстрирован более высокий индекс коморбидности Чарлсона у пациентов с развернутой и ранней СКВ по сравнению с вероятной СКВ. Автор справедливо указывает на вклад массивной терапии ГКС в патогенез формирования мультиморбидной патологии у таких больных.

Проанализированы клиничко-лабораторные особенности пациентов с ранней и вероятной СКВ. Установлено наличие иммунологических нарушений у пациентов с вероятной СКВ уже на доклинической стадии заболевания, а также особенности вовлечения в патологический процесс различных органов и систем. Проанализирована роль выявления иммунореактантов в кожных биоптатах в прогрессировании вероятной СКВ в достоверную СКВ, их взаимосвязь со спектром поражения органов-мишеней. Доказано, что у пациентов с вероятной СКВ с исходно повышенным титром антител к дсДНК, более высоким индексом активности заболевания и наличием патологических иммунореактантов в непораженной коже чаще происходила трансформация в достоверную СКВ. Разработан алгоритм диагностики и ведения пациентов с вероятной СКВ с учетом выполнения теста волчаночной полосы.

Полученные результаты и научные положения диссертации соответствуют области исследования и паспорту научной специальности 3.1.18 – внутренние болезни.

Значение для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Результаты, полученные в ходе исследования, проведенного В.А. Лиля, расширяют представления о течении вероятной СКВ, факторах риска развития достоверной СКВ с учетом иммунофлюоресцентного исследования, а также возможностях теста волчаночной полоски у данной когорты больных. Автором научно обоснованы рекомендации по ведению пациентов с вероятной СКВ, направленные на раннюю диагностику заболевания и своевременное назначения терапии, предупреждающее прогрессирование заболевания и развитие необратимых повреждений внутренних органов.

Автором продемонстрирована диагностическая, а также прогностическая роль теста волчаночной полосы у пациентов с ранними формами СКВ.

Результаты диссертационного исследования Лиля В.А. внедрены в лечебный процесс клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Лиля В.А. является законченным научно-квалифицированным трудом, имеет традиционную структуру, изложена на 161 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием

материалов и методов исследования, главы с результатами собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 29 отечественных и 212 зарубежных источников. Указанные литературные источники современны и соответствуют как теме, так и направлению исследования. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами, 15 рисунками, приложением.

Введение убедительно обосновывает актуальность диссертационной работы, включает цель, задачи, научную новизну, научно-практическую значимость диссертации, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы, а также приведены сведения о личном вкладе диссертанта в работу.

В первой главе Лиля В.А. проводит анализ данных литературы, посвященный медико-социальной значимости СКВ, основным патогенетическим механизмам повреждения органов и тканей при СКВ, клиническим проявлениям и вариантам течения СКВ. Автор приводит актуальные сведения по группе вероятной или «неполной» СКВ, которая вызывает особый интерес у исследователей в последние годы. Также данный раздел посвящен современным методам лабораторной диагностики СКВ, включая тест-волчаночной полосы, подробно описана морфологическая картина при иммунофлюоресцентном исследовании биоптатов кожи. Описана современная стратегия и перспективы лечения СКВ.

Во второй главе представлена общая характеристика клинического материала исследования, уточнены особенности коморбидной патологии, описывается дизайн исследования, подробно изложены применявшиеся лабораторно-инструментальные методы диагностики, индексы активности, повреждения и коморбидности, описана процедура проведения теста волчаночной полосы и методы его оценки, а также факторы, влияющие на чувствительность и специфичность метода. Раздел дополнен иллюстративным материалом. Приведены методы статистического анализа.

Третья глава посвящена описанию собственных результатов исследования. Приведены данные по частоте и характеру коморбидной патологии у пациентов с развернутой, ранней и вероятной СКВ. Приведены данные по сравнительной оценке клинического течения и иммунологических параметров пациентов с ранней и вероятной СКВ. Описаны результаты иммунофлюоресцентного исследования в исследуемых группах, а также в объединенной группе достоверной СКВ. Отдельно рассматриваются взаимосвязи между ТВП и клинико-иммунологическими показателями у пациентов с развернутой, ранней и вероятной СКВ. Подробно описан характер иммунных отложений в биоптатах кожи обследованных пациентов.

Также приведены результаты мониторинга больных в группе вероятной СКВ через 6 месяцев после назначения гидроксихлорохина в адекватной дозе, с оценкой исхода данного субтипа в достоверную СКВ и другие состояния и заболевания, в том числе с учетом результата теста волчаночной полосы.

В заключении приводится обобщение и итог результатов, описанных во всех главах, для создания целостной картины диссертационного исследования. Автор обосновывает и систематизирует наиболее значимые результаты своей диссертационной работы и сравнивает их с данными, полученными другими авторами.

Диссертация завершается 6 выводами и 3 практическими рекомендациями. Выводы сформулированы логично, обоснованы, соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту, что подтверждает завершенность научной работы. Практические рекомендации позволяют оптимизировать обследование пациентов с вероятной СКВ для формирования групп риска по развитию достоверной СКВ.

Работа написана хорошим литературным языком, ей присуща целостность и логическое единство. Качество изложения текстового и наглядного материала высокое.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Высказанные комментарии носят дискуссионный характер, не снижают ценность работы и ее общую положительную оценку. В ходе дискуссии хотелось бы заслушать ответ автора на следующие вопросы:

1. По Вашему мнению какое место тест волчаночной полосы занимает в плане диагностики и прогнозирования течения системной красной волчанки?
2. Как Вы полагаете, почему тест волчаночной полосы не был включен в существующие сеты классификационных критериев СКВ?

Заключение

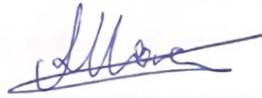
Диссертационная работа Лиля Виктории Александровны «Клинико-морфологические взаимосвязи при различных вариантах течения системной красной волчанки», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Мазурова Вадима Ивановича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.18 – внутренние болезни, является целостной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой отражены клинические и лабораторные особенности ранней и вероятной СКВ и содержится решение важной научной задачи клинической медицины по выявлению клинико-морфологических взаимосвязей при различных вариантах течения системной красной волчанки, усовершенствованию подходов к диагностике и ведению пациентов с вероятной СКВ.

По актуальности, научной новизне, уровню исполнения исследования, практической значимости полученных результатов работа соответствует требованиям, изложенным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакциях постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335 и от 01.10.2018 №1168), а ее автор заслуживает присуждения

искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 –
внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией ревматологии
и иммунопатологии
врач-ревматолог отделения ревматологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук



А.Л. Маслянский

«17» января 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2
Тел.: 8(812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук Маслянского Алексея Леонидовича
заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин