

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Ночевой Ксении Владимировны на тему: «Особенности поражения легких при ревматоидном артрите и патогенетическое значение сосудистых нарушений в его формировании», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.03 - патологическая физиология**

**Актуальность темы.** Высокая частота ревматоидного артрита в клинической практике, частое развитие системных проявлений и ухудшение прогноза при наличии поражения дыхательной системы, ранняя инвалидизация и уменьшение продолжительности жизни больных, страдающих данной формой патологии, обеспечивают высокую актуальность темы диссертационной работы К.В. Ночевой.

Уже известно, что при ревматоидном артрите могут вовлекаться все отделы респираторной системы: легочный интерстиций, дыхательные пути, сосуды легких и плевры; при этом развитие поражения органов дыхания может носить первичный характер (вследствие ревматоидного артрита) или может быть обусловлено базисной терапией вследствие возрастания риска оппортунистической инфекции либо лекарственной токсичности. Важно отметить, что механизмы поражения легких у пациентов с ревматоидным артритом прицельно не изучались, поэтому научные представления о них ограничены.

В последние годы сложилось новое направление изучения поражения дыхательной системы у больных ревматоидным артритом, а именно связь с серологическим профилем по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Также по данным литературы, у пациентов с ревматоидным артритом есть признаки эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции в различных органах, при этом роль сосудистых нарушений в патогенезе поражения легких у больных ревматоидным артритом не изучалась.

Приведенные положения обосновывают актуальность и своевременность данного диссертационного исследования. Автор в качестве цели работы определила оценку значения серологического профиля и сосудистых нарушений в поражении легких у больных ревматоидным артритом и установление отдельных механизмов этого процесса, выделила 5 основных задач для ее реализации и получила важные научные результаты.

**Научная новизна исследования и научных результатов.** Автором впервые показано, что в 100% случаев у больных ревматоидным артритом обнаруживаются нарушения легочной перфузии, что свидетельствует о важном патогенетическом значении сосудистых нарушений в поражении легких у этих пациентов. Также автор впервые показал, что сывороточное содержание синдекана-1, отражающего повреждение эндотелия, повышается у больных ревматоидным артритом, при этом степень его повышения соответствует выраженности сосудистых нарушений в легких.

Ксенией Владимировной впервые обращено внимание на то, что серологический профиль больного ревматоидным артритом определяет не только тяжесть, но и характер поражения легких: у АЦЦП-позитивных чаще наблюдаются интерстициальные изменения, а у АЦЦП-негативных – сосудистые нарушения в легких.

Впервые получены данные, что снижение протеина клеток Клара СС16 у больных ревматоидным артритом коррелирует с тяжестью бронхообструктивных нарушений, что предполагает связь бронхообструкции с угнетением противовоспалительной активности клеток Клара в терминальных бронхиолах.

По результатам диссертационной работы впервые установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих ревматоидные узелки в легких, уровень сурфактантного протеина D в сыворотке крови значимо ниже, чем у больных без признаков интерстициального поражения легких.

**Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций,** вытекающих из диссертационного исследования, заключается в

установлении роли сосудистых нарушений и значения серологического профиля в формировании поражения легких у больных ревматоидным артритом, что является ключом к прогнозированию развития его и ранней диагностике этого системного проявления. Оценка диагностического значения сывороточных маркеров (белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D, синдекана-1) в поражении легких у пациентов с ревматоидным артритом дополняет представление об их патогенетическом значении в этом процессе и позволяет оптимизировать диагностику поражения респираторной системы.

### **Реализация и апробация результатов исследования.**

Работа апробирована на многих российских и международных научных форумах. В 23 публикациях по теме диссертации, из которых 5 статей в реферируемых журналах, содержатся основные положения данной работы.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, тел.: 8(812)338-71-32, <http://1spbgnu.ru/>).

Решение поставленных в работе задач основано на комплексном обследовании 106 больных ревматоидным артритом, включавшем всестороннюю оценку состояния легких. В работе использованы современные методы обследования дыхательной системы, в т.ч. инструментальные (компьютерная томография легких высокого разрешения, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких) и лабораторные методики (определение белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D и синдекана-1 методом иммуноферментного анализа). Полученные в ходе исследований данные обработаны методами параметрической и непараметрической статистики. Соискатель лично принимала участие во всех этапах диссертационной работы. Изложенное

позволяет говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации материалов.

### **Структура и содержание диссертации.**

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 257 источников, в числе которых 78 работ отечественных и 179 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 24 рисунками.

Диссертация имеет традиционную структуру. Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования, сформулирована цель работы и ее задачи, дается информация об апробации, содержатся сведения о научной новизне и положениях, выносимых на защиту. В первой главе – обзоре литературы – содержатся современные представления о частоте и вариантах поражения легких у больных ревматоидным артритом, а также новейшие данные о предполагаемом патогенезе данного системного проявления. Во второй главе приводится описание обследованной группы больных и методик, использованных в диссертационном исследовании.

Третья глава, посвященная результатам собственного исследования, включает 5 подглав. В первой подглаве изложены результаты клинко-инструментального обследования легких у больных ревматоидным артритом, по итогам которого автор делает вывод, что у больных ревматоидным артритом поражение дыхательной системы имеет преимущественно субклиническое течение и характеризуется вовлечением различных отделов респираторного тракта, включая легочный интерстиций, бронхиальное дерево и плевру. При этом, снижение легочного кровотока обнаруживается у всех больных ревматоидным артритом.

Во второй подглаве автором проанализировано влияние различных немодифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска развития легочного поражения у пациентов с ревматоидным артритом. Было

установлено, что возраст пациента старше 45 лет, высокая активность заболевания по индексу DAS28, наличие экстраартикулярных проявлений, курение являются факторами риска поражения легких у больных ревматоидным артритом, в связи с чем для данной категории пациентов целесообразна более активная диагностическая тактика.

Третья подглава результатов отражает особенности перфузионных нарушений в легких у больных ревматоидным артритом. Автором приводятся данные о том, что сосудистые нарушения в легких обнаруживаются у больных ревматоидным артритом как при интерстициальном поражении, так и при вовлечении дыхательных путей. В диссертации статистически доказано, что степень выявленных сосудистых нарушений соответствует тяжести структурных изменений в легких.

В четвертой подглаве рассмотрены особенности поражения легких у больных с различным серологическим профилем ревматоидного артрита, в результате чего автором сделан вывод, что у АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом чаще наблюдаются интерстициальные изменения, а у АЦЦП-негативных более выражены сосудистые нарушения в легких.

В пятой подглаве рассмотрено диагностическое и патогенетическое значение маркеров поражения легких и сосудов (белка клеток Клара СС16, сурфактантного протеина D, синдекана-1) в вовлечении респираторной системы при ревматоидном артрите. Автором было установлено, что содержание синдекана-1 соответствует выраженности перфузионных нарушений в легких у АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом. Также была предположена связь сурфактантного протеина D с интерстициальным поражением легких у пациентов с ревматоидным артритом, поскольку его уровень достоверно ниже у больных, имеющих ревматоидные узелки в легких. Важным результатом данной работы является установление корреляции между тяжестью бронхообструктивных нарушений при ревматоидном артрите и степенью снижения сывороточного

содержания протеина СС16, что предполагает связь бронхообструкции с угнетением противовоспалительной активности клеток Клара.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе рецензирования работы возникли вопросы, не снижающие общей ценности диссертации:

1. Какие механизмы связи АЦЦП с легочными поражениями при ревматоидном артрите автор считает доказанными?
2. Как влияет проводимая терапия ревматоидного артрита на показатели АЦЦП и сохраняются ли взаимосвязи между поражениями легких и уровнем АЦЦП?
3. Поражения легких чаще встречаются совместно с другими системными проявлениями ревматоидного артрита или они могут быть изолированными?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ночевой Ксении Владимировны «Особенности поражения легких при ревматоидном артрите и патогенетическое значение сосудистых нарушений в его формировании», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента И.И. Нестерович и доктора медицинских наук, профессора Т.Д. Власова, является научной квалификационной работой, в которой раскрыта актуальная проблема патогенеза поражения легких у больных ревматоидным артритом и роли сосудистых нарушений в этом процессе, имеющая важное значение для специальностей внутренние болезни и патологическая физиология.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, методическому уровню, новизне, теоретической и практической ценности полученных результатов, обоснованности выводов и положений диссертация

соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. с изменениями № 335 от 21.04.2016, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 - внутренние болезни и 14.03.03 - патологическая физиология.

Заведующий кафедрой терапии и ревматологии им.  
Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного  
медицинского университета им. И.И. Мечникова,  
заслуженный деятель науки РФ, академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

Мазуров Вадим Иванович

(адрес: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, д. 41.

Тел. +7(921)951-71-88; [maz.nwgmu@yandex.ru](mailto:maz.nwgmu@yandex.ru))



В.И. Мазуров

«27» августа 2018 г.

Подпись	<i>Мазурова В.И.</i>
Заверяю	<i>Бакушина И.В.</i>
ученый секретарь Университета	<i>Бакушина И.В.</i>
«27» августа 2018 г.	<i>Бакушина И.В.</i>

