

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»» Минздрава России Никитиной Натальи Михайловны по диссертации Папичева Евгения Васильевича на тему: «Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - «Ревматология»

Актуальность темы диссертации

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное системное заболевание суставов и внутренних органов, поражающее преимущественно лиц трудоспособного возраста и приводящее к значительным функциональным нарушениям и снижению качества жизни. Распространенность, высокая частота инвалидизации и значительные фармакоэкономические затраты на лечение болезни обуславливают его медицинскую и социальную значимость.

В настоящее время расшифрованы патогенетические механизмы развития РА – от ранних нарушений, происходящих в синовиальной оболочке сустава на молекулярном уровне, до развернутых проявлений болезни, когда функционирующий как отдельный орган паннус разрушает кость, вызывая выраженные структурные и функциональные изменения в суставах. Продолжается поиск новых диагностических маркеров заболевания, воздействие на которые может изменить течение ревматоидного артрита. Так, изучение роли провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) способствовало созданию целой группы лекарственных препаратов, которые активно используются в лечении ревматических болезней. Выявление взаимосвязи между JAK-1, -2 и -3 сигнальными путями

и общими рецепторами для ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21 позволило внедрить в клиническую практику ингибиторы Янус-киназ. Однако, несмотря на вышеперечисленные успехи, частота достижения ремиссии при РА остается невысокой (до 30% всех пациентов), имеются трудности в диагностике серонегативных форм заболевания. Гетерогенность клинических вариантов течения заболевания требует использование персонифицированного подхода к выбору терапии для каждого больного.

Значимый вклад в ухудшение качества жизни пациентов с РА дает развитие вторичного остеопороза, что сопровождается повышенным риском остеопоротических переломов. Хроническое воспаление, лекарственная терапия, функциональные ограничения – лишь часть причин, которые ассоциированы с нарушением костного метаболизма при РА. Нарушение процессов костного ремоделирования и архитектоники кости, стимуляция костной резорбции за счет остеокластогенного эффекта большого числа провоспалительных цитокинов, приводят к худшему ответу данных пациентов на проводимую антиостеопоротическую терапию по сравнению с пациентами с первичным остеопорозом (ОП). Ранее выявление предикторов развития ОП при РА и своевременное назначение эффективной терапии позволит повысить качество жизни пациентов.

Для решения вышеобозначенных проблем в последние десятилетия проведен ряд работ, посвященных изучению роли тканевых цитокинов в развитии и патогенезе ревматических заболеваний. К данной группе веществ относятся белки, синтезируемые определенной тканью (жировой – адипокины, мышечной – миокины, печеночной – гепатокины и др.), оказывающие влияние на течение различных физиологических и/или патологических процессов. До сих пор не определено место одного из гепатокинов - фетуина А (ФА). Он был выделен в 40-х годах прошлого столетия, но активное изучение его роли в патогенезе ревматических заболеваний началось в 2000 – х годах. Таким образом, несмотря на успехи современной ревматологии, совершенствование ранней диагностики РА,

появление множества эффективных препаратов, сохраняется интерес к поиску новых биологически активных веществ, ассоциированных с развитием и прогрессированием как самого РА, так и его осложнений, в частности, ОП. Поставленный в работе Е.В. Папичева вопрос о клинико – функциональном значении определения уровня фетуина – А у больных РА делает работу актуальной и интересной.

Оценка содержания диссертации, её структуры, объема и методов исследования

Работа написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики больных, материалов и методов исследования, главы с результатами собственным исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 340 источников. Текст диссертации изложен на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирован 20 рисунками и 9 таблицами.

Во введении автор обосновал актуальность и степень разработанности изучаемой проблемы. Цель и задачи исследования сформулированы однозначно и корректно. Методические подходы к их решению обоснованы и информативны. Обзор литературы написан грамотным литературным языком, используемые источники имеют непосредственное отношение к цели, задачам и предмету исследования. В данном разделе подробно рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики РА и связанного с ним ОП, роли и значения ФА в организме человека.

Третья глава «Клиническая характеристика больных» дает полное представление об исследуемой группе пациентов и контрольной группе, описаны принципы отбора больных в исследование, критерии включения и исключения.

В четвертой главе «Материалы и методы исследования» подробно изложена методика иммуноферментного анализа, использованного для определения сывороточного уровня ФА, дана подробная информация о других лабораторных и инструментальных методах исследования, способах статистической обработки полученных результатов.

В пятой главе «Результаты собственных исследований» представлены результаты комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования больных. Статистическая обработка материала выполнена корректно и на современном уровне. В полном объеме исследователем получены ответы на поставленные задачи. Автор сообщает о пониженном уровне ФА у пациентов с РА по сравнению с группой условно здоровых лиц. Внутригрупповой анализ продемонстрировал ассоциацию пониженного уровня ФА с большей степенью активности, рентгенологических изменений, функциональных нарушений и наличием осложнений болезни. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между сывороточным уровнем ФА и показателями активности РА (индекс DAS28, СОЭ по Вестергрену, СРБ) и показателем, отражающим скорость деструкции суставного хряща (соотношение Cartilaps/креатинин мочи). Более того, имеется достоверная ассоциация низкого уровня ФА с наличием ОП и связанных с ним переломов, маркерами костной резорбции (С-терминального телопептида, коллагена I типа).

В обсуждении результатов автор подтверждает полученными данными предположение о том, что ФА может выступать либо как отрицательный белок острофазового ответа, либо как противовоспалительный цитокин, способный влиять на выраженность системного воспаления. Представлены доказательства влияния фетуина – А на остеогенез и метаболизм хряща.

Выводы обобщают представления автора о роли ФА в определении активности РА, прогноза заболевания, риска развития ОП, логически вытекают из полученных результатов. Выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации четко

сформулированы и обосновывают необходимость определения сывороточного уровня ФА у больных с РА.

Список литературы включает 340 источников (25 отечественных и 315 зарубежных), из них 62 (18,23%) - опубликованы в последние 10 лет.

Оценка диссертации по достоверности полученных автором результатов

Достоверность полученных в работе результатов определяется на основании обследования достаточного числа пациентов с РА (n=110), наличием контрольной группы условно здоровых лиц (n=30). В работе использовались современные методы обследования, в том числе, клиническая оценка с использованием валидизированных индексов активности, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, являющаяся «золотым» стандартом определения МПКТ, определение композитного состава тела (программа Total Body), современные лабораторные методы (иммуноферментный анализ, исследование маркеров костного метаболизма). Полученные результаты обработаны с помощью современных методов статистического анализа, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций. Анализ полученных результатов произведен корректно и сопоставлен с данными литературы.

Научная новизна и значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций для науки и практики

Впервые в России произведен анализ взаимосвязи сывороточного уровня ФА с основными клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками РА. Автором продемонстрировано, что пониженный уровень ФА наблюдается у пациентов с более агрессивным фенотипом заболевания, а именно – большей степенью активности, рентгенологической стадией, наличием осложнений. Уровень ФА статистически достоверно

обратно коррелировал с лабораторными маркерами активности болезни (СОЭ по Вестергрену и высокочувствительный С-реактивный белок) и скоростью деградации суставного хряща (соотношение Cartilaps/креатинин мочи). С учетом имеющихся в литературе данных автором были предположены механизмы данных взаимосвязей и сделаны соответствующие выводы и сформулированы практические рекомендации.

Автор впервые проанализировал взаимосвязь уровня ФА с показателями костного обмена и МПКТ у пациентов с РА. На основании полученных данных им предложен новый лабораторный критерий, отражающий снижение МПКТ при РА, что может способствовать своевременной диагностике и лечению вторичного ОП у больных РА.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Полученные результаты представлены в 15 работах, в том числе 6-и оригинальных статьях в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертационного исследования, 3-х работах в сборниках научных трудов, посвященных актуальным проблемам ревматологии и 6-и тезисах в материалах Всероссийских и Международных научных конференций, съездов и конгрессов. Результаты исследований докладывались на конференциях и конгрессах.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Иллюстративный материал отражает существо проведенных исследований. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются.

В диссертации есть ряд неточностей технического характера, которые не принципиальны и не снижают качество выполненной работы.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертации:

1. Функция почек влияет на кальциево – фосфорный обмен. У 6 пациентов выявлена мочекаменная болезнь (6, 5,45%), ХБП С3а – 21 (19,1%), ХБП С3б – 8 (7,3%) пациентов. Какова структура хронической болезни почек у этих пациентов?
2. Можно ли использовать метод определения Фетуина - А в сыворотке крови в обычной практике ревматологического отделения, как часто, на Ваш взгляд, надо мониторировать уровень Фетуина - А?
3. Как функция печени влияет на процессы посттрансляционной модификации фетуина – А и есть ли данные литературы о влиянии гепатопротекторной терапии на эти процессы?
4. Чем обусловлен выбор витамина 25 (ОН) D2 (эргокальциферол?), а не 25 (ОН) D3 (хотя именно гидроксихолекальциферол – указан в списке сокращений)?
5. В чем смысл исследования не содержания Cartilaps, а его соотношения с креатинином мочи?

Заключение

Диссертация Папичева Евгения Васильевича на тему «Клинико-функциональное значение определения уровня фетуина-А у больных ревматоидным артритом», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Заводовского Бориса Валерьевича, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему и имеющей значение для ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и содержит решение новой научной задачи, определяя клинико-функциональное значение исследования уровня фетуина - А при ревматоидном артрите.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа Е.В. Папичева полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г № 842 (с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры госпитальной терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России


Н.М. Никитина

Подпись Н.М. Никитиной заверяю

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112
Тел.: (845-2)-27-33-70, (845-2)-66-97-00
Факс: (845-2)-51-15-34
Веб-сайт: www.meduniv@sgmu.ru

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ



14.05.2021