

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» доцента Гайдуковой Инны Зурабиевны 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) является одним из наиболее часто встречающихся ревматических заболеваний. Распространенность РА по разным данным составляет от 0,5 до 2% среди взрослого населения. Указанное заболевание чаще встречается у женщин и поражает лиц трудоспособного возраста. Уже в первые несколько лет от начала болезни у части пациентов с РА развивается стойкая нетрудоспособность, что обуславливает её большую медицинскую и социальную значимость. Имеющиеся в арсенале ревматологов подходы к диагностике и лечению РА значительно превосходят те способы диагностики и лечения, которые применялись до 2010 г. Вместе с тем, современные способы диагностики РА имеют потенциал к дальнейшему увеличению их специфичности и чувствительности, что в перспективе может увеличить число пациентов, у которых своевременно постановлен диагноз и достигнута ремиссия или низкая активность заболевания. Известно, что при ранней постановке диагноза РА ремиссии достигают от 17 до 25% пациентов, при том, что применяемые в настоящий момент классификационные критерии РА Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2010) обладают чувствительностью 74%, специфичностью

– 66%. Таким образом, очевидна необходимость дальнейшей разработки подходов к диагностике и лечению ревматоидного артрита.

Одним из вариантов решения обозначенных выше проблем является поиск новых «мишеней» для оценки активности и эффективности лечения РА. Одним из перспективных направлений поиска новых маркеров воспаления при РА является изучение цитокинов жировой ткани (адипокины) и веществ, синтезируемых печеночной тканью (гепатокины), среди которых хорошо изучена роль С-реактивного белка и лептина. Гепатокином, который может быть ассоциирован с системным воспалением при РА, является фетуин-А (ФА). Ряд исследований продемонстрировал наличие у указанного вещества свойств отрицательного белка острофазового ответа и противовоспалительных свойств. Представляется важным тот факт, что ФА функционально связан с костным обменом — он в больших количествах содержится в костной ткани и его уровень в сыворотке крови прямо взаимосвязан с показателями оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а снижение его уровня характерно для лиц с остеопорозом. Хорошо известно, что снижение МПКТ и развитие остеопороза являются осложнениями РА, развивающимися как ответ на системный воспалительный процесс, снижение физической активности и приём глюкокортикоидов. Несмотря на наличие патогенетических предпосылок к участию ФА в костном обмене у пациентов с системными воспалительными заболеваниями и, в частности, РА, данные о клинико-функциональных взаимосвязях РА и ФА малочисленны.

Таким образом, работа Папичева Е.В., посвященная изучению клинико-функциональной роли ФА при РА, является актуальной и современной, способной решить ряд научных и практических вопросов современной ревматологии.

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

Достоверность, обоснованность полученных результатов и основных положений, выдвинутых в работе Папичева Е.В., базируются на достаточном количестве обследованных пациентов — 110 пациентов с РА и 30 пациентов без РА, сопоставимых по возрасту, полу, сопутствующей патологии, с использованием современных методов диагностики. Обследование пациентов, включающее клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования, включающие оценку показателей МПКТ и композитного состава тела с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с программой «Total Body», позволяют решить задачи исследования.

Для обработки полученных данных использовались современные и надежные статистические методы.

Представленная выборка пациентов репрезентативна, выводы соответствуют поставленным перед автором задачам, логичны и происходят из полученных результатов работы.

Практические рекомендации логично вытекают из данных, полученных в ходе исследования, отличаются новизной и, несомненно, станут полезным руководством в клинической практике.

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

В работе Папичева Е.В., впервые в Российской Федерации, представлены и проанализированы данные о роли ФА при РА, его взаимосвязь с клиническими, инструментальными и лабораторными проявлениями заболеваниями. Автором представлены сведения о более тяжёлом течении РА у пациентов с пониженным уровнем ФА сыворотки крови. Более того, автором впервые изучены показатели МПКТ у пациентов с РА и выявлено, что пониженный уровень ФА наблюдался у пациентов с остеопорозом,

остеопоретическими переломами и меньшей МПКТ в поясничных позвонках, шейке и проксимальном отделе бедра. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь с индексом активности и лабораторными маркерами активности заболевания, показателем, отражающим скорость деградации суставного хряща. На основании результатов исследования и анализа литературы автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

В практических рекомендациях автор предлагает разделять пациентов с РА на группы с нормальным и пониженным уровнем ФА, что позволяет выделять пациентов с агрессивным фенотипом заболевания. Также, автор предлагает дополнительный лабораторный критерий наличия сниженной МПКТ.

Научная и практическая значимость представленного диссертационного исследования заключаются в том, что полученные результаты показывают возможность применения в качестве дополнительного маркера активности РА определение концентрации ФА в сыворотке крови. Выполнение указанного теста легко выполнимо в условиях клинической практики и может быть полезным практическому врачу в случаях, когда традиционные подходы к оценке активности РА не дают возможности врачу определиться с активностью.

Определение ФА в научных исследованиях представляется особенно важным как у пациентов с ранним артритом, когда традиционные маркеры оценки воспаления еще не в полной мере представлены, так и в случаях наличия поздней клинической стадии РА, когда развитие осложнений, в том числе остеопороза, затрудняют оценку активности заболевания и коррекцию лечения.

Результаты исследования уровня ФА у больных РА внедрены в практику учебной работы ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», где обучению представленному методу обучаются студенты кафедр, имеющих ревматологическую направленность, а также аспиранты, ординаторы указанных кафедр. Результаты исследования внедрены в

практическую работу клиник ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет».

Результаты исследования были доложены на научно-практических конференциях, и представлены в виде тезисов на ревматологических мероприятиях.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы**

Основные положения диссертации изложены в 15 печатных работах, из них 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 4 — в зарубежной печати, включая журналы, входящие в базы научного цитирования SCOPUS и Web of Science.

### **Оценка содержания диссертации, её структуры, объема и методов исследования**

Работа представлена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики пациентов, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 340 источников, в том числе 25 отечественных и 315 зарубежных. Работа иллюстрирована 9 таблицами и 20 рисунками.

Во введении автор обосновал актуальность и степень разработанности изучаемой проблемы.

Методические подходы к решению поставленной цели исследования обоснованы и информативны.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком, используемые литературные источники имеют непосредственное отношение к цели, задачам и предмету исследования. Он состоит из двух глав, посвященных современным аспектам этиопатогенеза, диагностики и терапии

РА, механизмам развития вторичного остеопороза и роли ФА в норме и патологии.

Глава «Клиническая характеристика больных» дает полное представление пациентам, включенных в исследование.

В главе «Материалы и методы исследования» изложен дизайн исследования, перечислены методы лабораторного и инструментального методов исследования, подробно описана методика определения сывороточного уровня ФА, статистические методы, применяемые для обработки полученных результатов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 4 подглав, в которых представлены результаты исследования. В подглаве 5.1 представлены данные о разнице среднего уровня ФА между условно здоровыми лицами и пациентами с РА в зависимости от клинико-лабораторных показателей заболевания. В подглаве 5.2 автором продемонстрировано, что у пациентов с пониженным уровнем ФА определяется большая степень активности заболевания, определенная при расчёте индекса DAS28, большая рентгеновская стадия, выше класс функциональных нарушений и большая частота осложнений. Подглава 5.3 посвящена анализу взаимосвязи уровня изучаемого гликопротеина и показателей костного обмена, МПКТ. Автор указывает, что среди пациентов с пониженным уровнем ФА определяется меньшая МПКТ, чаще выявляется остеопороз, остеопоретические переломы, меньший уровень 25-гидроксиколекальциферола и больший уровень С-терминального телопептида коллагена I типа. В подглаве 5.4 автор продемонстрировал наличие обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем ФА и такими показателями активности заболевания как DAS28, С-реактивный белок, СОЭ по Вестергрену. Также, у пациентов с пониженным уровнем ФА определяется повышенный уровень соотношения Cartilaps/креатинин мочи.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами зарубежной

литературы, проведено обобщение и осмысление полученных результатов. Выводы вытекают из цели и задач исследования и адекватно отражают полученные результаты.

Основные результаты работы неоднократно докладывались на Всероссийских и международных научных форумах.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, имеющиеся технические и стилистические погрешности не изменяют сути диссертации и не уменьшают научно-практическую значимость представленной работы. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценки диссертации:

1. Является ли фетуин-А универсальным маркёром воспаления, который может применяться при других артритах или фетуин-А, по Вашему мнению, является маркёром воспаления, специфичным для ревматоидного артрита?

### **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 имеющая научное и практическое значение для ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости работа Папичева Е.В. 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

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, от 01.10.2018 № 1168) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология».

Официальный оппонент:

профессор кафедры терапии, ревматологии,  
экспертизы временной нетрудоспособности  
и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

д.м.н., доцент

*24.05.2024 Гайдукова*

Гайдукова Инна Зурабиевна

Подпись Гайдуковой Инны Зурабиевны заверяю

ученый секретарь

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России



Бакулина Н.В.

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский  
университет им. И. И. Мечникова" Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

Россия, RU, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Тел. (812) 303-5000 доб. 2256

Электронная почта: rectorat@szgmu.ru