

«Утверждаю»

Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

д. б. н., проф. РАН Д.В. Ребриков



2022 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Чельдиевой Фаризы Алановны на тему:  
«Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с  
антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.27. Ревматология

#### Актуальность темы исследования

Антифосфолипидный синдром (АФС) – приобретенное аутоиммунное тромбофилическое состояние, проявляющееся тромбозами и патологией беременности. АФС – важнейшая клиническая проблема, затрагивающая сферу врачей всех специальностей. Тромбозы ассоциируются с очень высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациента. Патология беременности на поздних сроках гестации может привести не только к внутриутробной гибели плода, но и к развитию жизнеугрожающих осложнений у матери. Клинические проявления АФС связаны с гиперпродукцией антифосфолипидных антител (аФЛ), поэтому диагностика заболевания требует обязательного лабораторного подтверждения. В

настоящее время к серологическим маркерам АФС относят: волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину IgG и/или IgM изотипов и антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1). Однако семейство аФЛ включает достаточно большую группу аутоантител ценность которых продолжает обсуждаться. В клинической практике встречаются пациенты с тромбозами и/или акушерской патологией, но без серологических маркеров АФС согласно международным классификационным критериям заболевания. Постановка диагноза у таких пациентов крайне трудна и назначение адекватной терапии может сопровождаться трудностями в связи с отсутствием обоснований к длительной терапии антикоагулянтами. Своевременная диагностика АФС у данных пациентов позволит проводить профилактику сосудистых осложнений. Кроме того, доказано, что пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) и аФЛ имеют повышенный риск венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. В связи с вышесказанным поиск новых специфических серологических маркеров представляются актуальными и практически значимыми.

Целью диссертационной работы Чельдиевой Ф.А. явилось исследование внекритериальных аФЛ в сопоставлении с классическими у пациентов с АФС и СКВ и их роль в развитии сосудистых осложнений. В работе изучена значимость внекритериальных аФЛ в развитии как самого диагноза АФС, так и отдельных его клинических проявлений: тромбозов, акушерской патологии и тромбоцитопении. Необходимо отметить, что уделено внимание такому важному к настоящему времени вопросу как стандартизация методов исследования аФЛ. Автором проведено сравнение уровней аФЛ двумя методами: иммуноферментным и хемилюминесцентным анализами, выбраны диагностически значимые уровни для каждого исследуемого антитела и на основании них изучена взаимосвязь между сосудистыми осложнениями и внекритериальными аФЛ. Автором отдельно проанализирована связь между тромбоцитопенией и внекритериальными аФЛ.

В этой связи исследование, выполненное Чельдиевой Ф.А., имеет большую теоретическую и практическую значимость, и его актуальность не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов**

На основании проведенного исследования автором показано, что для диагностики АФС и оценки прогноза развития сосудистых осложнений у пациентов с АФС и СКВ наиболее точным и эффективным методом является хемиллюминесцентный анализ. Оценена специфичность и чувствительных различных внекритериальных аФЛ в отношении достоверного АФС и его основных клинических проявлений. Доказана тесная взаимосвязь между антителами к домену 1  $\beta_2$ -гликопротеина 1 (анти- $\beta_2$ -ГП1DI), IgG антителами к комплексу фосфатидилсерин-протромбин (аФс/Пт) и артериальными тромбозами. При анализе взаимосвязи внекритериальных аФЛ с невынашиванием беременности автором отмечено, что акушерская патология в анамнезе на поздних сроках гестации связана с позитивными значениями IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI, а тромбоцитопения - с позитивными значениями IgA антител к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 (IgA анти- $\beta_2$ -ГП1).

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Объем, структура и уровень представления данных настоящей диссертации являются достаточными. Текст диссертации представлен на 210 страницах, выполнен в соответствии с принятым планом написания диссертационных работ и содержит все необходимые разделы: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы и практические рекомендации. Литературные источники, представленные в работе, современны, количество их достаточно (всего 272), соответствуют теме и направлению исследования.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой целей и задач, достаточным объемом клинического материала (242 пациента с АФС и СКВ, 50 пациентов из группы сравнения и 100 относительно здоровых лиц для контроля лабораторных методов исследования аФЛ хемилюминесцентным анализом), рациональностью в обследовании пациентов, применением современных методов статистической обработки материала. Было проведено тщательное динамическое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных. На каждом этапе контроля всем больным, наряду с общепринятыми методами исследования, проводилось исследование как классических, так и внекритериальных аФЛ, определялись активность СКВ и индекс повреждения при СКВ. Это позволило решить поставленные автором задачи.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

Результаты диссертационной работы проиллюстрированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты, полученные при выполнении настоящей диссертационной работы, имеют высокий уровень теоретической и практической значимости.

Теоретическая и практическая значимость заключается в том, что полученные данные будут способствовать своевременному прогнозированию рисков акушерской патологии и тромбоемболических осложнений у пациентов с СКВ и АФС; диагностированию АФС с помощью дополнительных серологических маркеров и хемилюминесцентного анализа.

После проведенного исследования различных серологических маркеров АФС, автором был разработан алгоритм диагностики АФС, который будет полезен в практике врачей-ревматологов и врачей смежных специальностей.

### **Внедрение и рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Материалы исследования были представлены в 6 литературных обзорах, 5 оригинальных научных статьях, 4 описаниях клинических случаев в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований, и прочих журналах, в 27 тезисах в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов. Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Основные результаты работы внедрены в практику ведения больных ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой», а также в учебную программу подготовки ординаторов и циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО и ФГБНУ «НИИР им В.А. Насоновой». Результаты работы рекомендовано использовать в процессе комплексного обследования амбулаторных и стационарных пациентов с АФС и СКВ.

Результаты и выводы диссертационной работы Чельдиевой Ф.А. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения и могут использоваться в практике ревматологов.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, разработке его дизайна, создании электронной базы данных, проведении анализа современных литературных источников по изучаемой проблеме, обследовании и ведении пациентов,

сборе, систематизации и статистической обработке данных, заполнении исследовательской документации, написании текстов диссертации и автореферата.

### **Оформление диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Чельдиевой Фаризы Алановны «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» изложена на 210 страницах, содержит 73 таблицы, 27 рисунков, 3 клинических примера и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Диссертация включает традиционные для научно-квалификационной работы разделы: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 20 отечественных и 252 зарубежных источника. Анализ содержания диссертации показывает, что в ходе работы автор выполнил поставленные задачи, о чем свидетельствуют сделанные выводы и практические рекомендации.

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.27. Ревматология.

Структура автореферата соответствует правилам оформления, включает общую характеристику работы, основное содержание, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных по теме диссертации. В автореферате в полном объеме представлены обоснование основных положений и результаты диссертационного исследования.

### **Критические замечания**

Принципиальных замечаний нет. В разделе «личный вклад автора» в тексте диссертации и автореферата имеется упоминание о роли научного



руководителя и научного консультанта, но в диссертации есть только научный руководитель. Необходимо уточнение по данному вопросу. Выявленная неточность не снижает научной и практической ценности работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Чельдиевой Фаризы Алановны «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Лилы Александра Михайловича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – изучена связь между основными клинико-лабораторными проявлениями антифосфолипидного синдрома, тромбоцитопенией и внекритериальными аФЛ (IgA аКЛ, IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и IgG/IgM аФс/Пт), определена диагностическая ценность IgG/IgM/IgA аКЛ, IgG/IgM/IgA анти- $\beta_2$ -ГП1, IgG анти- $\beta_2$ -ГП1DI и IgG/IgM аФс/Пт в верификации антифосфолипидного синдрома, оценена сопоставимость уровней IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- $\beta_2$ -ГП1, определенных с помощью иммуноферментного и хемилюминесцентного анализов.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Чельдиевой Ф.А. соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении 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 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27.  
Ревматология.

Диссертация Чельдиевой Ф.А. на тему «Внекритериальные антифосфолипидные антитела у пациентов с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой» и отзыв на нее обсуждены и утверждены на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова Лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол №18 от «24» октября 2022 г.).

Диссертация рекомендована к защите по специальности 3.1.27.  
Ревматология.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова Лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации



Шостак Надежда Александровна

«24» октября 2022 г.

Подлинность подписи д.м.н., проф. Шостак Н.А. заверяю:  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент



Ольга Михайловна Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: 8 (495) 434-14-22; 8 (495) 434-03-29

e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), [nshostak44@mail.ru](mailto:nshostak44@mail.ru)

Сайт учреждения: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)