

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И.Пирогова Минздрава России

д.б.н. Д.В. Ребриков



« 22 » 12 2017 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России о научно-практической значимости диссертационной работы Гульневой Марины Юрьевны на тему: «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», выполненной на кафедре госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославского государственного медицинского университета» Минздрава России, представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Актуальность темы исследований

Актуальность проблемы ревматических заболеваний для современной медицины определяется их высокой распространенностью и быстрой инвалидизацией больных. Ревматические заболевания вызваны сложным взаимодействием экологических, генетических, иммунных и половых факторов. При этом одним их основных экологических факторов являются синантропные микроорганизмы. Изучение микробиоты является новым развивающимся

направлением для понимания структуры и эволюции ревматических заболеваний (РЗ).

Имеются немногочисленные противоречивые сведения о характере микрофлоры организма больных РЗ. В составе нормальной микрофлоры в качестве комменсалов присутствуют условно-патогенные микроорганизмы, которые привлекают все большее внимание. Оппортунистические микроорганизмы, обладая выраженной биологической и экологической пластичностью, способны длительно персистировать в условиях изменения иммунной защиты организма больных и, обладая определенной вирулентностью, могут играть ведущую роль при многих патологических состояниях. Основным резервуаром и местом обитания условно-патогенных бактерий в организме человека являются открытые биотопы и прежде всего пищеварительный тракт. В ряде исследований подчеркивается важность нормальной микрофлоры организма в нарушении иммунного гомеостаза, в развитии аутоиммунных органоспецифических заболеваний и РЗ в частности. Идентификация модифицируемых факторов риска развития ревматических заболеваний и их осложнений имеет решающее значение для снижения распространения этих заболеваний. Основные механизмы участия микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний остаются еще не раскрытыми.

В настоящее время в ревматологии сохраняет свою актуальность проблема коморбидных инфекций, риск развития которых обусловлен как наличием аутоиммунного РЗ, так и необходимостью применения препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием.

Исследование микробиоты может иметь значение в понимании факторов, инициирующих прогрессирование патологического процесса и повышающих риск осложнений и, в конечном счете, определить новые терапевтические стратегии. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Гульневой М.Ю. является актуальной и современной.

Научная и практическая ценность результатов

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета Ярославской государственной медицинской академии, номер государственной регистрации 115080510099. Впервые в Российской Федерации проведено комплексное клинико-лабораторное изучение микробиоценоза организма больных остеоартрозом (ОА), ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ), позволившее получить достоверные сведения о распространенности и особенностях дисбиотических нарушений. Установлено, что дисбиоз кишечника является общим клинико-лабораторным синдромом РЗ. Выделены наиболее значимые факторы, связанные с формированием микробиологических нарушений, включающие воспалительную активность РЗ, пожилой возраст, перенесенные коморбидные инфекции в анамнезе, терапию генно-инженерными биологическими препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами (ГИБП, НПВП).

Впервые определены биологические свойства оппортунистических микроорганизмов, выделенных у больных РЗ, на основании исследования их адгезивных, персистентных характеристик и чувствительности к антибиотикам. Установлен повышенный уровень IgG антител к антигенам условно-патогенных микроорганизмов у больных РЗ.

Результаты исследования демонстрируют целесообразность использования методов коррекции микробного статуса у пациентов с факторами риска развития дисбиоза. Использование комбинации пре- и пробиотика в комплексном лечении больных РЗ оказывает нормализующее влияние на микробный статус и клинические проявления дисбиоза, что позволяет обосновать их применение в качестве новых терапевтических стратегий в ревматологии.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Автором проделана большая работа по клиническому и лабораторному обследованию 304 пациентов. Биологические свойства условно-патогенных микроорганизмов охарактеризованы на основании изучения 412 штаммов микроорганизмов. Предлагаемый материал достаточен для получения аргументированных положений, выявления закономерностей. При обработке полученных данных использованы адекватные методы статистического анализа. Первичная документация подтверждена актом проверки. Использованные клинические и лабораторные методы отвечают поставленным задачам. Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам и логично отражают основные полученные результаты. Практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы и доступны для внедрения в практику. Репрезентативный объем клинического материала, корректность методик исследования и проведенных расчетов позволяют считать выводы и научные положения автора достоверными. Автореферат исчерпывающе отражает основные положения и результаты диссертации.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертации Гульневой М.Ю. «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях» вносят существенный вклад в решение проблемы в области изучения микробиома человека при разных РЗ. Автором сформулирован принципиально новый, научно-обоснованный подход, рассматривающий изучение микробиоценоза организма как часть персонализированного ведения пациентов при ревматических заболеваниях.

Анализ результатов микробиологического обследования пациентов с учетом различной выраженности клинических проявлений и проводимой противовоспалительной терапии выявил основные тенденции нарушений микробиоценоза организма больных. Высокая активность ревматических заболеваний, пожилой возраст пациентов, перенесенные коморбидные инфекции в анамнезе, постоянное применение НПВП, а так же терапия с использованием ГИБП являются наиболее значимыми факторами, влияющими на тяжесть дисбиотических нарушений.

Выявленные нарушения микробиоценоза характеризовались транслокацией условно-патогенных микроорганизмов в нетипичные биотопы. Обнаружение условно-патогенных энтеробактерий (рода *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*) на слизистой оболочке носа может использоваться в качестве информативного показателя наличия дисбиотических нарушений у пациентов с РЗ.

Условно-патогенные микроорганизмы, выделенные у больных ревматическими заболеваниями, характеризуются высоким персистентным потенциалом, что обеспечивает возможность их участия в поддержании хронического системного воспаления. Условно-патогенные микроорганизмы отличаются высоким уровнем адгезивных свойств, наличием антилизозимной и антилактоферриновой активности, обладают существенно большей способностью к биопленкообразованию, проявляют преимущественную чувствительность к цефалоспорином III–IV поколений, ингибиторозащищенным цефалоспорином, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам. Сведения о преимущественной антибиотикочувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов, создают основу для рационального применения антибиотиков у ревматических больных.

Установленные сведения об особенностях дисбиотических нарушений при разных клинических вариантах ревматических заболеваний, а также эффективности применения комбинации пре- и пробиотика в качестве средств

коррекции, дают возможность оптимизировать методы терапии ревматических заболеваний.

Полученные данные об особенностях микробиоценоза организма больных ревматическими заболеваниями и свойствах условно-патогенных бактерий создают теоретическую основу для дальнейших исследований новых терапевтических подходов в ревматологии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты работы «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», выполненной в рамках научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, внедрены и используются в работе медицинских учреждений г. Ярославля и области, где проводится лечение пациентов с ревматическими заболеваниями.

Оценка микробного статуса пациентов позволяет осуществить персонифицированный подход ведения больных, определить показания к применению пробиотических препаратов. Изучение микробиоценоза, определение колонизации организма оппортунистическими микроорганизмами позволяет провести профилактику коморбидных инфекций и улучшить качество оказания медицинской помощи больным ревматическими заболеваниями.

Результаты и выводы диссертации Гульневой М.Ю. рекомендовано использовать в лекционном курсе и программе практических занятий для студентов, ординаторов и врачей - слушателей кафедры терапии Института последипломного образования и на кафедре госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертации

в научной печати

Результаты проведенного исследования освещены в 59 научных работах, в том числе 19 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК

Минобрнауки России, две монографии, 3 работы в зарубежной печати, учебное пособие «Нормальная микрофлора организма и методы ее коррекции у ревматических больных», доложены и обсуждены на основных научно-практических конференциях, конгрессах и съездах, посвященных проблемам ревматологии.

Содержание автореферата отражает все основные положения и результаты диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Гульневой Марины Юрьевны на тему: «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях», выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора Носкова Сергея Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой. В ней на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, внедрение которого вносит значительный вклад в развитие современной медицины.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Гульневой Марины Юрьевны «Особенности микробиоценоза организма при ревматических заболеваниях» соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении

ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а её автор заслуживает присвоения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Отзыв на диссертационную работу Гульневой М.Ю. обсужден и утверждён на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 4 от « 20 » декабря 2017 г.).

Диссертация рекомендована к защите по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Заведующая кафедрой факультетской терапии
им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Заслуженный врач Российской Федерации,

доктор медицинских наук,

профессор

Шостак Надежда Александровна

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

117997, г. Москва, ул. Островитянова д.1,
Тел.: +7 (495) 434-14-22, тел./факс +7 (499) 237-69-48
e-mail: rsmu@rsmu.ru; nshostak44@mail.ru

