

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
доктор геолого-минералогических наук, профессор



С.В. Аплонов

«15» декабря 2018 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической ценности диссертационной работы Кузнецовой Полины Андреевны на тему: «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 - «ревматология»

Актуальность исследования темы диссертации и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Ревматоидный артрит – это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. Важным патогенетическим звеном ревматоидного артрита является продукция широкого спектра различных аутоантител.

Диссертационное исследование, выполненное Кузнецовой Полиной Андреевной, посвящено оценке клинико-патогенетического значения новых лабораторных биомаркеров иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а также прогнозированию течения ревматоидного артрита.

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений и обусловлена тем, что диагностика ревматоидного артрита представляет собой важную социально-медицинскую проблему, значение которой возрастает в связи с распространенностью ревматоидного артрита (около 0,5–2% взрослого

населения страдают этой формой патологии). Болезнь ревматоидный артрит наносит огромный социально-экономический ущерб не только обществу, но и государству. Расходы на здравоохранение, связанные с лечением пациентов с ревматоидным артритом, продолжают неуклонно расти во всем мире, а сам ревматоидный артрит является заболеванием, которое приводит к ранней инвалидизации трудоспособного населения. Многие больные ревматоидным артритом вынуждены прервать свою трудовую деятельность уже в первые 3–5 лет после постановки диагноза. Интерес исследователей к диагностике такого серьезного заболевания как ревматоидный артрит не снижается и обусловлен их влиянием на дальнейшее течение, прогноз, выбор тактики лечения и на качество жизни больных.

В диагностике ревматоидного артрита сегодня используют основные серологические маркеры – ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, входящие в современные диагностические критерии. Однако существенного прогресса в верификации диагноза на ранних стадиях не достигнуто и выявление данных маркеров не позволяет в полной мере выделить серонегативный ревматоидный артрит, что свидетельствует о необходимости поиска наиболее чувствительных серологических маркеров для верификации данного варианта заболевания.

В диссертационной работе Кузнецовой П.А. поставлена цель изучить диагностическую значимость аутоантител к различным компонентам ядерного антигена HNRNP, цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом. Важным является и тот факт, что диагностическая роль аутоантител к HNRNP и различным посттрансляционным модификациям виментина не изучена при таких заболеваниях, как болезнь Бехтерева, системная склеродермия, болезнь Шегрена и системная красная волчанка.

Научное обоснование и практическое использование инновационных медицинских технологий является одной из одиннадцати стратегий развития медицинской науки и здравоохранения.

Таким образом, диссертация Кузнецовой П.А., которая вносит существенный вклад в активно разрабатываемую в последнее десятилетие новую модель здравоохранения, с акцентом на создание новых возможностей в диагностике заболеваний является безусловно актуальной и значимой, а определяющие ее положения убедительно изложены автором во введении.

**Научная новизна полученных результатов и научных положений,
выносимых на защиту**

Научная и практическая ценность диссертации Кузнецовой П.А. состоит в том, что впервые в России проведено комплексное сравнительное изучение маркеров при различных ревматических заболеваниях, и по результатам проведенного исследования установлены маркеры раннего ревматоидного артрита, которые имеют важное практическое значение для медицинских учреждений.

Научные положения, представленные в диссертационной работе, основаны на результатах собственных исследований с применением достаточного объема клинического материала и достаточного комплекса исследований больных ревматоидным артритом в зависимости от пола, активности, длительности, серопозитивности и стадии данного заболевания с применением аутоантител к различным представителям гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина HNRNP и посттрансляционным модификациям (цитруллинированным, карбамилированным и ацетилованным) виментина. Следует отметить, что материалы диссертационного исследования охватывают широкий перечень различных ревматологических заболеваний: ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, системная склеродермия.

Впервые было показано, что повышение уровня анти-HNRNP B1 наблюдалось не только у пациентов с ревматоидным артритом, но и больных системной склеродермией. Установлено, что изученные аутоантитела имеют прямые корреляционные взаимосвязи не только с длительностью и активностью

ревматоидного артрита, но и с клинико-лабораторными показателями активности ревматоидного артрита, а также с рентгенологическими признаками суставной деструкции у больных ревматоидным артритом.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что проведенное исследование позволило установить, что аутоантитела к HNRNP V1, а также к цитруллинированным, карбамилированным и ацетилированным изоформам виментина могут использоваться в дифференциальной диагностике ревматологических заболеваний.

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, большим объемом клинического материала (300 пациентов с аутоиммунными ревматологическими заболеваниями), применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов.

В исследовании проведено тщательное всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных.

Выводы диссертации научно обоснованы, четко сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично вытекают из результатов работы и отражают основные ее положения. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику. Автореферат правильно и всесторонне дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

Практическая значимость результатов и основных положений диссертации

Практическая значимость исследования обусловлена выявлением клинически информативных для диагностики ревматоидного артрита

серологических маркеров. Подробный анализ позволяет сказать, что использование аутоантител к HNRNP B1, HNRNP A2, цитруллинированным и ацетилированным изоформам виментина классов IgG и IgA, а также аутоантител к карбамилированным изоформам виментина класса IgG возможно при диагностике ревматоидного артрита. На основании анализа анти-RA33 установлено, что анти-HNRNP B1 обладают более высокой диагностической информативностью при раннем ревматоидном артрите по сравнению с анти-HNRNP A2.

Аутоантитела к HNRNP A2, HNRNP B1, цитруллинированным и карбамилированным изоформам виментина классов IgG, а также аутоантитела к ацетилированным изоформам виментина класса IgA являются высокоспецифичными маркерами ревматоидного артрита, независимыми от выявления ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, что определяет целесообразность их использования при дифференциальной диагностике системных аутоиммунных заболеваний.

Показана взаимосвязь аутоантител к HNRNP B1 с высокой клинико-лабораторной активностью ревматоидного артрита, хотя их определение не связано с эрозивными изменениями в суставах. Вместе с тем выявление у больных ревматоидным артритом повышенных уровней аутоантител к цитруллинированным изоформам виментина классов IgG и IgA, а также аутоантител к ацетилированным изоформам виментина класса IgG тесно связано с быстро прогрессирующим деструктивным поражением суставов.

Полученные диссертантом результаты исследования могут быть эффективно использованы в целях повышения качества медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями.

Полнота изложения основных результатов диссертации в печати

Результаты проведенного исследования освещены в 13 печатных работах, из них четыре статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также одна статья в зарубежном журнале, доложены и обсуждены на основных научно-практических конференциях и съездах, посвященных проблемам ревматологии не только нашей стране, но и зарубежом.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Внедрение результатов диссертационной работы Кузнецовой П.А. в практическое здравоохранение позволит улучшить дифференциально-диагностический поиск среди ревматологических заболеваний.

Основные результаты диссертационной работы по использованию аутоантител к HNRNP B1, HNRNP A2 и аутоантител к различным посттрансляционным модификациям виментина в целях дифференциальной диагностики суставного синдрома, а также для прогнозирования течения ревматоидного артрита внедрены в практическую деятельность ревматологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2), ГБУЗ ЛОКБ и СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30, литер. А).

Положения диссертации используются в учебном процессе кафедры терапии и ревматологии имени Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41), а также в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России ((197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2). Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на различных всероссийских научных форумах.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату не имеется. Положительно оценивая диссертационное исследование, следует отметить

непринципиальные замечания: встречаются единичные орфографические ошибки и стилистические неточности, не приведены клинические примеры. В качестве обсуждения диссертационного исследования хотелось бы услышать ответ на следующий вопрос: почему в работе для оценки стадийности процесса проводилось изучение рентгенологического статуса, а не ультразвукового, как более точного?

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Анализ диссертации свидетельствует о высокой научной квалификации диссертанта, определившего актуальное направление исследования, грамотно сформулировавшего цели и задачи работы, выполнившего глубокое изучение современной научной литературы по изучаемой проблеме, выбравшего адекватные методы изучения проблемы. Описанные результаты позволяют обосновать вынесенные на защиту положения, приведенные выводы и практические рекомендации. Научная квалификация Кузнецовой Полины Андреевны соответствует учёной степени, на которую она претендует.

Заключение

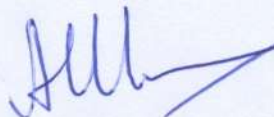
Диссертационное исследование Кузнецовой Полины Андреевны на тему: «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22. – ревматология, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит значимый вклад в ее развитие. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Выполненное Кузнецовой П.А. диссертационное исследование заслуживает положительной оценки.

Данная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013. г. № 842 (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016. г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.22. – ревматология.

Отзыв на диссертацию и автореферат составлен доктором медицинских наук профессором А. Н. Шишкиным.

Отзыв о диссертационной работе Кузнецовой П.А. «Клинико-иммунологические взаимосвязи при различных вариантах течения ревматоидного артрита» обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» протокол № 8 от «21» декабря 2017 года.

Заведующий кафедрой факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет»
доктор медицинских наук, профессор



А. Н. Шишкин

Шишкин Александр Николаевич - заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Тел: +7 (812) 328-20-00, эл. почта: spbu@spbu.ru, Сайт: spbu.ru

