

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иманалиевой Фарида Эльдияровны, кандидата медицинских наук, - эксперта диссертационного совета Д 14.23.683 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Национальном центре фтизиатрии и Ошском государственном университете по диссертации Исманова Кенешбека Марипжановича на тему: «Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов в клинике и терапии люпус-нефрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - медицина 14.01.22 - ревматология.

Рассмотрев представленную соискателем Исманова Кенешбека Марипжановича диссертацию, пришла к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите

Представленная кандидатская диссертация соответствует профилю диссертационного совета. В работе проводилось исследование спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при люпус-нефрите, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.22 - ревматология.

2. Целью диссертации является:

Усовершенствование методов оценки степени активности, прогнозирования тяжести течения и эффективности лечения люпус-нефрита на основе изучения показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Для достижения поставленной цели диссертации поставлены следующие задачи:

1. Изучить клинико-лабораторную особенность люпус-нефрита.
2. Исследовать значения показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при люпус-нефрита.
3. Изучить корреляцию показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с классическими показателями люпус-нефрита.
4. Оценить клиническое значение показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных люпус-нефритом в зависимости от варианта течения болезни и вида лечения.

Цели и задачи логично взаимосвязаны, задачи полно отражают пути достижения поставленной цели.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачам диссертации.

Объектом исследования выступает система диагностики, прогноза течения и контроля лечения на основе изучения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Предметом исследования являются различные виды диагностики и контроля лечения люпус-нефрита.

Актуальность темы диссертации.

Диссертационная работа Исманова К.М. посвящена актуальной проблеме современной ревматологии — изучению особенностей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при люпус-нефрите. Исследование направлено на усовершенствование методов диагностики, прогнозирования течения и оценки эффективности лечения данного заболевания, что соответствует приоритетным направлениям современной медицины.

Актуальность темы обусловлена ростом заболеваемости аутоиммунными заболеваниями и высокой инвалидизацией пациентов с данной патологией. Автор грамотно обосновал важность исследования, приводя данные отечественных и зарубежных источников.

Одним из наиболее тяжёлых проявлений системной красной волчанки является развитие поражения почек — люпус нефрита. Люпус-нефрит характеризуется различными вариантами гломерулонефрита. Показатели заболеваемости по всему миру (100 000 в год) варьируются от 0,9 до 3,1, а показатели распространённости — от 4,3 до 45,3 (на 100 000). Более высокая частота поражения почек, которые являются одной из основных систем, вовлечённых в смерть, была зарегистрирована у азиатов по сравнению с европейцами. Она также связана со значительной заболеваемостью, поскольку до 20% пациентов прогрессируют до терминальной ХБП, что имеет особенно высокое социально-экономическое влияние, поскольку подавляющее большинство из них моложе 50 лет.

Люпус-нефрит по праву считается одним из наиболее частых среди тяжёлых проявлений СКВ, различные его клинические признаки встречаются не менее чем у 50% больных СКВ как в дебюте, так и на различных сроках болезни.

Клинические проявления люпус-нефрита варьируются от бессимптомной протеинурии до явного нефротического синдрома и могут привести к терминальной стадии ХБП. Люпус-нефрит является одной из наиболее частых причин смерти, а также важным предиктором последующей смертности при СКВ.

Считается, что при СКВ основные аутоантигены, распознающиеся иммунной системой как чужеродные, высвобождаются вследствие нарушений механизмов клеточной смерти, в том числе апоптоза и NETоза. Эти аутоантигены посредством антигенпрезентирующих дендритных клеток представляются аутореактивным В-лимфоцитом и активируют аутореактивные Т-лимфоциты, которые в свою очередь, дополнительно активируют

аутореактивные В-лимфоциты. Образующиеся иммунные комплексы, активирующие комплимент и откладывающиеся в тканях в том числе почек, вызывают тканевое повреждение. Поражение почек, как правило, возникает на фоне развёрнутой клинической картины и высокой иммунологической активности СКВ. Основу клинических проявлений люпус-нефрита составляет - лабораторные изменения мочи, повышение артериального давления, отеки и снижение почечной функции, а также иммунологические изменения в виде поликлональной гиперактивности В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией антител, и/или дефекты Т-клеточной саморегуляции, приводящие к нарушению апоптоза клеток и процесса распознавания с потерей иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь ядерным, проявляющаяся в накоплении при этой болезни широкого спектра ядерных аутоантител, в том числе антинуклеарного фактора и антител к нативной ДНК.

За последние годы внимание многих исследователей привлекает интерес к люпус-нефриту - неизвестность этиологии, большая вариабельность клинико-иммунологических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения, которое требует разработку новых адекватных и эффективных методов диагностики и контроля эффективности при данной болезни.

В свою очередь, особое место занимает разработка новых методов диагностики люпус-нефрита на основе изучения иммунных нарушений на уровне В-клеточной активации, в частности, высокой спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации.

Работа выполнена на достаточно большом объеме материала. Для определения СПАВЛ и СИАВЛ было обследовано 206 пациента: 143 больных СКВ с люпус-нефритом (опытная группа), 63 больных СКВ без люпус-нефрита и 60 больных хроническим гломерулонефритом (сравнительная группа). Чётко сформулированы заключение и выводы на основании результатов исследования. Диссертация написана в традиционном стиле, хорошим научным и литературным языком. Полученные диссертантом результаты и сформулированные в его работе научные положения, выводы и заключение основаны на фактическом материале, а полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке и анализу. Интерпретация и обсуждение результатов проводились на основе тщательного анализа 68 русскоязычного и 162 англоязычного публикаций исследователей.

3. Научные результаты.

В работе впервые в Кыргызской Республике проведено исследование спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-

лимфоцитов у больных люпус-нефритом в зависимости от варианта течения болезни и вида лечения. Это позволило выявить дифференциально-диагностические маркеры и предложить новые подходы к оценке активности заболевания.

Обнаружена более высокая клинико-лабораторная активность болезни при люпус-нефрите, чем у больных системной красной волчанкой (СКВ) без поражения почек (без люпус-нефрита).

Показано, что у больных люпус-нефритом показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше, чем у больных СКВ без поражения почек (без люпус-нефрита) и больных хроническим гломерулонефритом.

У больных люпус-нефритом показатели СПАВЛ и СИАВЛ были достоверно выше при высокой активности болезни по сравнению с низкой активностью. Люпус-нефрит гораздо чаще наблюдался в стадии разгара болезни, а СКВ без нефрита - в дебюте и поздней стадии болезни. Признаки люпус-нефрита достоверно чаще выявлялись при остром течении болезни, а СКВ без нефрита - при хроническом течении. Для люпус-нефрита было более свойственна максимальная степень активности болезни, а минимальная - была характерна для СКВ без нефрита. Показатели СПАВЛ и СИАВЛ у больных люпус-нефритом с III степенью активности болезни были существенно больше, чем с I и II степенями активности, т.е. возрастали по мере повышения активности патологического процесса при люпус-нефрите.

Отмечено высокая и средняя коррелятивная связь показателей СПАВЛ и СИАВЛ с классическими клинико-лабораторными признаками люпус-нефрита.

Выявлена высокая и очень высокая корреляционная связь между показателями СПАВЛ и СИАВЛ, с одной стороны, и такими клинико-лабораторными признаками болезни, как обнаружение «бабочки», высоких уровней СРБ, IgG и LE-клеток, выраженной протеинурии, диагностических титров АНФ и dsDNA, с другой стороны.

У больных люпус-нефритом выявлена средняя коррелятивная связь значений СПАВЛ и СИАВЛ с выявлением таких признаков болезни, как полиартрит, лихорадка, алоpecia, серозит (перикардит и/или плеврит), фотосенсибилизация, афтозный стоматит, лимфоаденопатия, люпус-кардит, нейрорлюпус, эритроцитопения, лейкопения и тромбоцитопения.

У больных люпус-нефритом значения СПАВЛ и СИАВЛ достоверно снижались на фоне базисной иммунодепрессивной терапии, при этом отмечена более ранняя положительная динамика показателей СПАВЛ и СИАВЛ по сравнению с классическими клинико-лабораторными и специфическими иммунологическими показателями.

Апробация результатов на различных конференциях, свидетельствует о значимости работы в научном сообществе.

Наличие статей в рецензируемых журналах подтверждает качество и актуальность проведенного исследования.

Степень обоснованности и достоверности результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Исследование проведено на достаточном количестве фактического материала. Для оценки полученных данных больные были распределены на группы, в каждой из которых проанализированы клинико-лабораторные и иммунологические характеристики. При статистической обработке использованы основные методы вариационной статистики, проведен корреляционный анализ с определением r и p . Приведены таблицы с достоверностью различий ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Используемые показатели исследования соответствуют поставленным задачам. На основании полученных результатов исследования сформулированы заключения и выводы. Обоснованность и достоверность основных научных положений и выводов работы подтверждаются неоднократными обсуждениями на научных конференциях.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к диссертациям.

Что касается формальных сторон, то диссертация оформлена в традиционном стиле, содержит в соответствии с требованиями НАК КР все необходимые разделы: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертационная работа выполнена по целостному плану, направленному на достижение поставленной цели. Диссертация характеризуется внутренним единством, логической связью цели, задач исследования и выводов. Все разделы диссертации последовательно вытекают друг из друга и логически взаимосвязаны. Полученные результаты полностью соответствуют цели и задачам, сформулированным в диссертации.

4. Практическая значимость полученных результатов (для отрасли, страны, мира).

Результаты исследования достоверны, так как они подтверждены анализом данных 206 пациентов. Применение методов корреляционного анализа позволило выявить значимые связи между иммунологическими и клиническими показателями. Практическая значимость работы заключается в возможности использования результатов для прогнозирования течения болезни и оценки эффективности иммунодепрессивной терапии.

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках, перечислить конкретно (патенты, метод, рекомендации, внедрения, постановления и приказы министерств, правительства):

Предложенные методы оценки спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов могут быть использованы в качестве дополнительного метода диагностики и дифференциальной диагностики СКВ с поражением почек, а также при подготовке врачей ревматологов и врачей общей практики, проходящих цикл усовершенствования по ревматологии.

Результаты работы рекомендуется внедрить в практику

специализированных лечебно-профилактических учреждений республики, а также в программу обучения клинических ординаторов.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

6. Замечания:

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет, выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. При рецензировании работы возник ряд замечаний и вопросов:

1. В работе отсутствует чёткое описание критериев исключения пациентов, что может повлиять на репрезентативность выборки.

2. В тексте встречаются стилистические и орфографические ошибки, требующие редактирования перед окончательной публикацией.

3. Некоторые выводы повторяют результаты, но не дают конкретных рекомендаций

4. Результаты показывают, что уровень активности В-лимфоцитов коррелирует с тяжестью люпус-нефрита и снижается на фоне терапии. Однако не раскрыто:

- Насколько данный показатель превосходит существующие методы оценки активности?
- Можно ли его использовать в рутинной клинической практике?
- Какова чувствительность и специфичность этого показателя по сравнению с классическими маркерами (dsDNA, АНФ)?
- Какие референсные значения СПАВЛ и СИАВЛ?

7. Предложения:

Предлагаю по кандидатской диссертации Исманова Кенешбека Марипжановича, на тему «Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов в клинике и терапии люпус-нефрита», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности – медицина 14.01.22 – ревматология, в качестве ведущей организации назначить НАО «Медицинский университет Астана», где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология, которые могут дать квалифицированную оценку диссертации.

В качестве **первого официального оппонента** назначить заведующую кафедрой факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета, члена профильной комиссии по специальности «ревматология» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главного ревматолога Южного Федерального округа РФ д.м.н., профессора Бабаеву Аиду Руфатовну. Под её редакцией издано 43 учебно-методических пособий, в том числе 13 с грифом УМО, является соавтором 3-х монографий.

Активно проводит научно-исследовательскую работу, результаты которой опубликованы в международных научных журналах, в том числе включенных в базу Scopus и РИНЦ.

1. **Бабаева А.Р.** Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру [Текст] / А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, М.С. Звоноренко, К.С. Солоденкова, М.А. Осадчук // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023;7(3):150-159. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159.
2. **Бабаева А.Р.** Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов [Текст] / А.Р. Бабаева, А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, И.З. Гайдукова, Г. Гандолини, Е.В. Зонова, Р. Капелли, А.Е. Каратеев, С.С. Копенкин, Н.А. Мартусевич, О.Б. Несмеянова, Э.Н. Оттева, Ф. Ранню, Т.А. Раскина, М.Л. Сухарева, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, С.П. Якупова // Современная ревматология. - 2019;13(4):143-147. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-143-147>
3. **Бабаева А.Р.** Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования) [Текст] / А.Р. Бабаева, Д.Е. Каратеев, Д.И. Абдулганиева, А.А. Баранов, Л.П. Евстигнеева, О.Н. Иванова, Г.В. Лукина, Е.Л. Лучихина, В.И. Мазуров, А.С. Миссюк, О.В. Семагина, А.Э. Сизиков, В.Н. Сороцкая // Современная ревматология. – 2017;11(1):12-18. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-12-18>
4. **Бабаева А.Р.** Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения [Текст] / А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, П.А. Бакумов // Вестник ВолгГМУ. – 2018. DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-3-9.

В качестве второго официального оппонента назначить доктора медицинских наук, профессора медицинского факультета Ошского государственного университета Юсупова Фуркат Абдулахатовича. По Национальной библиографической базе данных научного цитирования e-library.ru д.м.н., профессор Юсупов Ф.А. имеет 146 опубликованных работ, 513 – цитирований индекс Хирша-12, а также имеет близкие к исследованию труды:

1. **Юсупов Ф.А.,** Юлдашев А.А. Нервная система и почки. Перекрестные механизмы взаимодействия в норме и при патологии. *Нефрология*.2023;27(2):29-38. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38>
2. **Юсупов Ф.А.,** Юлдашев А.А., Абдыкадыров М.Ш., Галаутдинов Р.Ф., Акаев К.Т. Церебральные и почечные кисты: современное состояние проблемы. Журнал «Вестник КРСУ», 2022 год, Том 22, № 1, Стр. 129-136.

3. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабилов И.С., Саткыналиева З.Т., Юсупов Ф.А. Тромбозы и эмболии у пациентов с хронической болезнью почек. Клиническая нефрология, 2023г, №2. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2023.2.88-95>
4. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупова Т.Ф., Дуйшеева Г.К., Юсупов Ф.А. Особенности течения хронической болезни почек и геометрия левого желудочка у женщин и мужчин на диализной стадии заболевания. Клиническая нефрология 2024г, №2. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2024.2.24-34>

8. Рекомендации

1. Актуальность доказана, но нужно добавить более современные литературные источники (2022–2024).
2. Скорректировать стилистические и грамматические ошибки в работе.
3. Сделать выводы более клинически значимыми: как это влияет на диагностику, лечение, прогноз?
4. Привести ссылки и список литературы к единому формату в соответствии с требованиями НАК КР.

9. Заключение: диссертация Исманова К.М. является завершённой научной работой, отвечающей требованиям Национальной аттестационной комиссии Кыргызской Республики. Рекомендуются к защите с учётом внесения предложенных дополнений.

10. Эксперт диссертационного совета Д 14.23.683 при Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, Национальном центре фтизиатрии и Ошском государственном университете рекомендует принять диссертацию **Исманова Кенешбека Марипжановича** на тему «Спонтанная пролиферативная и иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов в клинике и терапии люпус-нефрита» к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Эксперт, кандидат медицинских наук

Иманалиева Ф.Э.

Подпись эксперта диссертационного совета заверяю

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 14.23.683

К.М.Н.

20.03.2025



Мырзалиев Б.Б.

Подпись Мырзалиева Б.Б.
Заверил:

Исполнитель по кадрам А. Турсун

