

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Бобковой Ирины Николаевны на диссертационную работу Манцаевой Марии Евгеньевны на тему: «Клинико-диагностическое значение антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-нефропатией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Выбранная автором тема диссертационного исследования представляется весьма актуальной. IgA-нефропатия (IgA-N) – наиболее распространенная форма хронического гломерулонефрита, которая нередко приводит к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей дорогостоящей заместительной почечной терапии. Особую значимость исследованию придает его ориентация на российскую популяцию, в которой, как было продемонстрировано ранее проведенными работами, заболевание характеризуется высокой частотой прогрессирующего течения с потерей почечной функции.

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез IgA-N остаётся недостаточно изученным, а проводимая терапия зачастую оказывается недостаточно эффективной.

Центральное место в исследовании занимает гипотеза об «энтероренальной оси», предполагающая патогенетическую связь между нарушением кишечного иммунитета, повышением проницаемости кишечной стенки и развитием гломерулярного повреждения. Нарушение барьерной функции кишечника регистрируется при самой болезни Берже, нередко

наблюдается при вторичных формах IgA-Н в рамках IgA-васкулита, воспалительных заболеваний кишечника, в том числе обусловленных реакцией на пищевые антигены (в частности, глютен). Данное направление представляется крайне перспективным, так как не только соответствует современным представлениям о роли мукозального иммунитета при IgA-Н, но и открывает возможности для разработки новых персонализированных методов терапии и усовершенствования оценки рисков прогрессирования заболевания.

Таким образом, диссертационное исследование Манцаевой М.Е. полностью соответствует актуальным тенденциям современной медицины и имеет важное значение для фундаментальной науки и клинической практики.

Научная новизна исследования

Исследование обладает несомненной научной новизной, которая заключается в изучении ранее мало освещенного аспекта - выявлении антител к деамидированным пептидам глиадина IgA (АТ ДПГ IgA) в сыворотке крови (19%) у пациентов с IgA-Н и установлении их связи с активностью заболевания. Впервые обнаружено, что данный маркер присутствует почти у каждого пятого из Российской когорты пациентов, что подчеркивает его важное клиническое значение.

Установлено, что серопозитивность к АТ ДПГ IgA ассоциирована с более тяжелым течением IgA-Н, включая выраженную протеинурию, стойкую артериальную гипертензию и высокий риск прогрессирования до терминальной почечной недостаточности. Полученные данные согласуются с результатами

зарубежных исследований, но впервые верифицированы на российской популяции.

Автором установлено, что у серопозитивных пациентов чаще выявляются фиброзно-склеротические изменения в почечной ткани, что позволяет рассматривать АТ ДПГ IgA в качестве перспективного прогностического маркера для идентификации пациентов с высоким риском прогрессирующего течения заболевания.

Разработанная автором прогностическая модель для определения вероятности обнаружения АТ ДПГ IgA обладает высокой диагностической точностью. Преимущество модели заключается в использовании рутинных и легкодоступных в клинической практике параметров (уровень систолического артериального давления, протеинурия, сывороточный IgA), что делает ее удобной для применения в реальной клинической практике.

Полученные результаты имеют важное научное и прикладное значение, открывая перспективы для совершенствования диагностики и терапии IgA-Н.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные положения, выносимые автором на защиту, полностью отражают результаты диссертационного исследования и подтверждают решение всех поставленных научных задач.

Сформулированные выводы являются аргументированными и логически вытекают из проведенного анализа данных. Объем и тщательность

выполненной работы, а также обработка полученных результатов обеспечивают высокую достоверность выводов.

Методология исследования выстроена грамотно и полностью соответствует его цели и задачам.

Разработанные на основе результатов работы практические рекомендации обладают высокой клинической значимостью и потенциалом для внедрения в практическое здравоохранение. Их применение будет способствовать существенному повышению качества медицинской помощи.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику

Проведенное исследование представляет научную ценность, углубляя понимание механизмов развития IgA-Н. В работе продемонстрирована взаимосвязь между субклиническим поражением кишечника, характеризующегося повышением проницаемости кишечной стенки, и выраженностью гломерулярного повреждения у пациентов с IgA-Н, в сыворотке которых определялись антитела к деамидированным пептидам глиадина, что позволяет говорить о существовании патогенетической энтероренальной оси, опосредующей развитие IgA-нефропатии при целом ряде идиопатических заболеваний кишечника. Особую значимость имеют данные о прогностической ценности АТ ДПГ IgA в качестве маркера риска прогрессирования заболевания. Эти результаты создают основу для разработки персонализированных подходов к диагностике и терапии пациентов с IgA-Н.

Практическая ценность исследования подтверждается созданием прогностического инструмента для обнаружения АТ ДПП IgA, который прост в применении и может быть внедрен в рутинную клиническую практику.

Анализ диссертационного исследования

Работа изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы.

Во введении автор излагает актуальность темы исследования, формулирует цели и задачи исследования, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, описывает личный вклад и указывает на внедрение результатов в науку и практику.

В первой главе «Обзор литературы» автор критически анализирует основные публикации по теме диссертации – 166 источников (18 отечественных и 148 зарубежных), указывает на достижения в этой области, отмечает слабые места исследований, обсуждает спорные вопросы и обоснованно формулирует необходимость собственного исследования для изучения клинико-диагностической роли специфических антител (АТ ДПП IgA, антител к тканевой трансглутаминазе IgA и эндомизию IgA) в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание материалов и методов, использованных в работе. Автором

представлена клиническая характеристика групп пациентов, детализированы применяемые лабораторные и инструментальные методики, а также изложены принципы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе «Результаты исследования и их обсуждение» диссертант подробно излагает полученные результаты, а также критически обсуждает итоги собственных исследований, что убедительно свидетельствует об объективности оценки автором полученных данных.

В содержании четвертой главы «Прогностическая модель определения вероятности обнаружения антител класса IgA к деамидированным пептидам глиаина у больных IgA-нефропатией» последовательно изложены этапы разработки прогностической модели, позволяющей оценить вероятность обнаружения АТ ДПП IgA в сыворотке крови у пациентов с IgA-Н.

В заключении автор подводит итоги исследования и резюмирует их.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и в полной мере отражают поставленные задачи.

Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования.

Автор хорошо знаком с основной литературой по рассматриваемым в работе проблемам, положения диссертации изложены логически с научной точки зрения, доказательны и наглядно продемонстрированы рисунками и таблицами.

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Полученные автором результаты работы могут быть использованы в практике терапевтических и нефрологических отделений. Представленное к защите исследование вносит существенный вклад в развитие методов диагностики и ведения пациентов с IgA-Н. Полученные автором результаты достоверные и репрезентативные, выводы и практические рекомендации обоснованы. Содержание диссертации и публикации адекватно отражают основное содержание диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Диссертация Манцаевой Марии Евгеньевны на тему «Клинико-диагностическое значение антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-нефропатией», представленная к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

В качестве дискуссии хотелось получить ответы на следующие вопросы, возникшие при ознакомлении с материалами диссертации и литературным обзором:

В Вашем исследовании, несмотря на серопозитивность по антителам класса IgA к деамидированным пептидам глиадина, у пациентов с IgA-Н без явных клинических проявлений поражения кишечника и в отсутствии специфических морфологических изменений слизистой оболочки 12-

типерстной кишки по данным однократно проведенной ЭГДС, в отсутствие данных генетического исследования, диагноз целиакии не был установлен. В данной ситуации:

1. Как Вы расцениваете природу IgA-Н у данных пациентов - как первичное заболевание или все же как вторичную IgA-Н при не до конца распознанной или атипичной целиакии?
2. Какова патогенетическая роль антиглиадиновых антител в развитии поражения почек у пациентов без явных признаков воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника?
3. Насколько оправдано использование Оксфордской морфологической шкалы и шкалы оценки риска прогрессирования IgA-Н для форм, ассоциированных с заболеваниями кишечника?

Заключение

Таким образом, диссертация Манцаевой Марии Евгеньевны на тему «Клинико-диагностическое значение антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-нефропатией», выполненная под руководством кандидата медицинских наук, доцента Корабельникова Даниила Ивановича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная и актуальная научная задача внутренних болезней, в частности, изучено клинико-диагностическое значение антител класса IgA к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с IgA-Н, что

соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г., 25 января, 16 октября 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Официальный оппонент:

профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, доцент

Бобкова Ирина Николаевна

Дата «12» 01. 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 119048, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2

Телефон: +7 (499)248-53-83, e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

Официальный сайт: <https://www.sechenov.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бобковой Ирины Николаевны подтверждаю

Ученый секретарь Ученого совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Воскресенская Ольга Николаевна

