

«Утверждаю»  
ВРИО директора ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой»

д.м.н. Лила



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»  
Диссертация «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» выполнена в лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

В период подготовки диссертации соискатель Борисова Мария Александровна работала младшим научным сотрудником лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов.

В 2011г. окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2015г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

В 2016г. окончила очную академическую аспирантуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Научный руководитель: Лукина Галина Викторовна, профессор, доктор медицинских наук, руководитель московского городского ревматологического центра Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических

препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа Борисовой Марии Александровны «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» выполнена по специальности ревматология и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) в рамках научной темы № 363 «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)» (государственный регистрационный номер: 0120.145.46.66). Получено одобрение локального комитета по этике в отношении возможности проведения исследования (протокол №7 от 13 марта 2014г.).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена изучению влияния торможения костимуляции Т-лимфоцитов на клинические, иммунологические, ультразвуковые и рентгенологические проявления РА и выявлению предикторов эффективности данного препарата.

Задачами данного исследования стали: оценка клинической эффективности терапии абатацептом (АБЦ) по индексам активности заболевания (DAS28, SDAI, CDAI и RAPID3), функционального состояния (HAQ) и качества жизни (EQ-5D) у больных РА; исследование влияния терапии АБЦ на динамику ультразвуковых индексов активности и показатели рентгенологической прогрессии у больных РА; оценка эффективности терапии АБЦ у «биологически-наивных» пациентов и у больных, с предшествовавшей неэффективностью ГИБП; анализ влияния АБЦ на уровень аутоантител (РФ, АЦЦП, АМЦВ) и сывороточных биомаркеров (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17АF, ФНО- $\alpha$ , VEGF-A, IP-10, YKL-40, ММП3 и кальпротектина); выявление возможных предикторов эффективности терапии АБЦ.

В данную работу было включено 135 больных с достоверным диагнозом РА, входивших в исследование РЕМАРКА и получавших монотерапию метотрексатом (МТ, n=83) или моно-/комбинированную терапию АБЦ (n=52), и 39 больных, получавших моно-/комбинированную терапию АБЦ, включенных на комиссии по назначению ГИБП ФГБНУ

«НИИР им. В.А.Насоновой». Каждые 12 недель оценивалась динамика клинико-лабораторных показателей, производилась оценка активности заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI и RAPID-3, функционального состояния по индексу HAQ, качества жизни по EQ-5D, ультразвуковых индексов активности. Всем пациентам до начала терапии проводилась оценка уровней РФ и АЦЦП. У 44 из них определялись уровни РФ, АЦЦП, АМЦВ и ММП-3 через 24 недели наблюдения. 36 пациентам методом ИФА было произведено исследование концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17АF, ФНО- $\alpha$ , VEGF-A, IP-10, YKL-40 и кальпротектина до начала лечения и через 24 недели терапии, в качестве контроля для определения нормальных величин изучаемых биомаркеров использовались 16 сывороток здоровых доноров.

Большинство пациентов составляли женщины – 83%, серопозитивные по РФ (75%) и АЦЦП (83%), среднего возраста ( $49.6 \pm 13.5$ ), с высокой клинической ( $DAS28=5,2 \pm 1$ ) активностью заболевания, средней длительностью РА - 2,0 (1-6), второй рентгенологической стадией РА (68,4%) и вторым функциональным классом (73,6%). Основным БПВП был метотрексат – 84,5%. 28% получали ГК. Системные проявления отмечались всего у 30 пациентов (17%), самыми частыми были ревматоидные узелки - 25 (84%) случаях. Пациенты сопоставляемых групп (АБЦ-РЕМАРКА и МТ) были сопоставимы по основным демографическим и клинико-лабораторным показателям.

По результатам исследования было выявлено положительное влияние АБЦ на клиническую активность РА, функциональное состояние и качество жизни больных. Наибольший процент пациентов с ремиссией РА регистрировался по индексу DAS28 (37,4%), наименьший по SDAI (21,6%) и RAPID3 (21%), что говорит в пользу более строгой оценки активности РА последними. Через 12 мес в группе АБЦ клиническое улучшение по критериям EULAR отмечалось у 63% пациентов. Отсутствие ответа на терапию достоверно чаще регистрировалось в группе МТ по сравнению с подгруппой АБЦ-РЕМАРКА. Минимальное улучшение по индексу HAQ было достигнуто у 64% пациента в группе АБЦ. В группе АБЦ-РЕМАРКА 30% пациентов достигли функциональной ремиссии против 57,6% в группе МТ ( $p=0,03$ ).

В работе были изучены особенности эффекта АБЦ у «биологически-наивных» и пациентов, получавших ГИБП. Достоверные различия были получены при оценке эффективности терапии по критериям T.Pincus и соавт. для RAPID3. Так, через 12 мес хорошего ответа по T.Pincus и соавт. достигли 50% ( $n=12$ ) «биологически-наивных» пациентов, по сравнению с 16% ( $n=4$ ) у

пациентов второй линии, удовлетворительного ответа достигли 33% (n=8) и 68% (n=17) соответственно, процент «неответчиков» был примерно одинаков 17% (n=4) и 16% (n=4) соответственно. По остальным индексам достоверных различий получено не было.

Установлено, что после 6 мес наблюдения эффективность монотерапии АБЦ была достоверно хуже по сравнению с комбинированной схемой лечения АБЦ+БПВП,  $p=0,04$ . После 12 мес тенденция сохраняется, но достоверных различий не получено.

Терапия АБЦ приводила к достоверному снижению следующих биомаркеров: ИЛ-6 ( $p=0,0006$ ), IP-10 ( $p=0,007$ ), ММП3 ( $p=0,0003$ ). Уровень ИЛ-6 в среднем снизился в 2 раза, а МППЗ в 3 раза.

В настоящей работе было показано, что на фоне терапии АБЦ имеется тенденция к снижению уровней РФ, АЦЦП и АМЦВ. Отметим, что достоверно снижались уровни РФ и АМЦВ к 6 мес в общей группе АБЦ. Снижение уровня аутоантител сопровождалось отрицательной сероконверсией. Так, через 6 мес сероконверсия по АЦЦП была выявлена у 5% пациентов, РФ – 14%, АМЦВ - 16%.

По результатам исследования был проведен поиск факторов, ассоциирующихся с лучшим ответом на терапию АБЦ. Было выявлено, что отсутствие ремиссии через 12 мес лечения сопровождалось исходно более высокой активностью РА, более выраженным ограничением функционального статуса и более значительным повышением уровня СРБ. Кроме того, по данным ROC-анализа было выявлено, что исходно высокая концентрация ФНО- $\alpha$  может свидетельствовать с 71% чувствительностью и 77% специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ. Напротив, более высокая концентрация IP-10 в сыворотке крови ассоциировалась с достижением хорошего ответа по критериям EULAR.

Таким образом, достоверно лучше на терапию АБЦ отвечают пациенты с исходно умеренной активностью заболевания, умеренным повышением острофазовых показателей, относительно сохранным функциональным статусом, позитивные по АМЦВ и АЦЦП. Также высокая базальная концентрация ФНО- $\alpha$  может служить предиктором возможной неэффективности терапии АБЦ, а высокий исходный уровень IP-10, напротив, позволяет ожидать развитие лечебного эффекта.

В работе продемонстрировано, что у 85% (n=23) пациентов через год от начала лечения не отмечалось отрицательной рентгенологической динамики. Всего у четырех пациентов была зарегистрирована рентгенологическая прогрессия, что составило 15% от общего количества пациентов. На фоне

лечения АБЦ отмечалось снижение УЗ индексов активности. Медиана энергетического доплера (ЭД) достоверно снижалась, начиная с 6 мес лечения и до конца периода наблюдения. По данным ЭД отмечалось последовательное нарастание пациентов с полной и неполной УЗ-ремиссией на протяжении периода наблюдения. Так, после 12 мес лечения у 63% пациентов регистрировалась неполная ремиссия по ЭД и у 43% - полная ремиссия по ЭД. Значения серой шкалы (СШ) достоверно снижались через 6 мес, к 12 мес достоверных отличий выявлено не было.

В настоящей работе были сопоставлены пациенты, достигшие ремиссии по разным показателям (клиническим, УЗ и рентгенологическим). Процент совпадений оказался крайне мал, всего 2% пациентов соответствовали всем критериям ремиссии. Полученные результаты могут быть обусловлены разницей в подходах при оценке ремиссии по данным показателям.

АБЦ зарекомендовал себя, как препарат с хорошим профилем безопасности. Развитие нежелательных явлений было зарегистрировано у 22% пациентов, самым распространенными из них были острые респираторные заболевания, которые в большинстве случаев не требовали длительной отмены терапии.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных исследуемой проблеме, который представила в виде литературного обзора. Совместно с научным руководителем в соответствии с целью работы определены задачи, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, программа визитов, разработана тематическая карта обследования больных. Автор осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов в соответствии с планом исследования. Диссертант освоила методику оценки рентгенологической прогрессии РА по методу Sharp в модификации van der Heijde (под руководством д.м.н. А.В. Смирнова). Была разработана специальная электронная база для ввода данных, в которую были внесены все полученные результаты и сведения. Результаты исследования были обобщены и проанализированы автором. Выполнена статистическая обработка материала, при проведении статистического анализа изучены методы параметрической и непараметрической статистики (под руководством кандидата физико-математических наук С.И. Глуховой), с помощью программы «Statistica 6,0» («StatSoft», США). По результатам анализа сформулированы научные положения и выводы, предложены рекомендации для практического

применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка терапии селективным модулятором костимуляции Т-лимфоцитов при РА, включающая изучение влияния на активность заболевания, функциональный статус, качество жизни и патогенетически значимые лабораторные показатели пациентов с РА.

Впервые в Российской Федерации уточнены различия в ответе на терапию АБЦ у «биологически-наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП, обозначены возможности монотерапии АБЦ по сравнению с комбинированной терапией.

Показано, что терапия АБЦ приводит к снижению таких важных показателей иммуно-воспалительного процесса, как ИЛ-6, IP-10, ММП3, а также аутоантител (РФ, АЦЦП, АМЦВ). Исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- $\alpha$  отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.

Эффективность терапии АБЦ ассоциируется с умеренной активностью РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (РФ, АЦЦП, АМЦВ).

Продемонстрировано влияние терапии АБЦ на УЗ-признаки активности заболевания и рентгенологическое прогрессирование. Выявлено достоверное снижение УЗ-индексов активности на протяжении всего периода наблюдения; у подавляющего большинства пациентов отсутствовало рентгенологическое прогрессирование. Отмечено частое несовпадение клинической, рентгенологической и УЗ-ремиссии.

### **Практическая значимость**

АБЦ является эффективным и достаточно безопасным препаратом у больных с резистентным РА и неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов. Терапевтический эффект данного препарата нарастает с течением времени. Комплексная оценка терапии АБЦ у пациентов с РА позволяет проводить тщательный контроль активности заболевания, что в итоге приводит к более успешным результатам лечения. АБЦ рекомендуется применять у пациентов с резистентным течением РА, умеренной активностью заболевания, позитивных по аутоантителам, особенно АМЦВ. Монотерапия АБЦ возможна только у пациентов с неэффективностью синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в практику ФГБНУ «НИИР» им. В.А. Насоновой, ГБУЗ МКНЦ им. А.С.Логина ДЗМ и широко используются для решения вопроса о назначении АБЦ с учетом его установленных предикторов, последующей оценки результатов терапии и прогнозирования течения заболевания.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Европейском конгрессе «EULAR 2017» (Мадрид, Испания), конференции «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2017», XVII Mediterranean Congress of Rheumatology (Генуя, Италия), XV ежегодной научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии», Москва 2018г. Проведенное исследование одобрено 13 марта 2014г.

## **Степень достоверности результатов проведенного исследования**

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных инструментальных и лабораторных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

## **Полнота изложения материалов диссертации в публикациях**

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ: 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, 23 тезиса, 12 из которых в иностранной печати.

Основные выводы и положения диссертации содержатся в следующих работах:

1. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Аронова Е.С., Глухова С.И. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667-673. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-667-673>
2. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Аронова Е.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Научно-

практическая ревматология.  
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-368-375>

2017;55(4):368-375.

3. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения. Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Аронова Е.С., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Глухова С.И, Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2018;05:44-49  
<https://doi.org/10.26442/terarkh201890544-49>

### Заключение

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация Борисовой Марии Александровны «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» является законченной научно-квалификационной работой и представляет большую ценность для ревматологии и других терапевтических специальностей. Диссертационное исследование основано на собственных данных и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Борисовой Марии Александровны Александровны «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». На заседании присутствовало 28 человек из 40 членов Ученого совета. Результаты голосования: «за» - 28 человека, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол протокол № 16 от 29 мая 2018 г.

Ученый секретарь,  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
доктор медицинских наук

Амирджанова В.Н.