

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Алексеевой Екатерины Иосифовны на диссертацию Борисовой Марии Александровны «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

### Актуальность темы

Диссертационная работа Борисовой Марии Александровны посвящена актуальной научно-практической задаче по изучению влияния торможения костимуляции Т-лимфоцитов на клинические, иммунологические, ультразвуковые (УЗ) и рентгенологические проявления ревматоидного артрита (РА), тем самым уточнив место этого препарата в современной антиревматической терапии. Отдельной задачей автор ставит выделение возможных предикторов терапии абатацептом, что особенно важно, так как позволит сделать подходы к назначению препарата более персонализированными.

РА является наиболее распространенным аутоиммунным воспалительным заболеванием суставов и при естественном течении приводит к развитию необратимых изменений опорно-двигательного аппарата, а следовательно, к инвалидизации трудоспособного населения, что является важной социально-экономической проблемой. Однако, развития последствий РА можно избежать, подобрав наиболее эффективное лечение в предельно сжатые сроки от начала заболевания. Подбор адекватной терапии, может вызывать затруднения даже у опытных ревматологов, особенно у пациентов с резистентным течением РА и неэффективностью нескольких базисных и генно-инженерных препаратов (ГИБП) в анамнезе. Поэтому всесторонне, детальное изучение лекарственных



средств, применяющихся при лечении РА, позволит подбирать терапию с учетом всех особенностей течения заболевания у конкретного пациента, а значит избежать разрушительных последствий РА в будущем.

Считается, что в основе патогенеза РА лежат нарушения преимущественно Т-клеточного звена. Селективный модулятор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт тормозит активацию наивных Т-клеток, для которых помимо сигнала от взаимодействия Т-клеточного рецепта с пептидным антигеном, расположенным на поверхности антигенпредставляющих клеток в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса, необходимо получение костимуляторного сигнала. Данный препарат представляет собой внеклеточный домен белка CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), который конкурентно связываясь с рецепторами CD80/86 на поверхности антигенпредставляющих клеток предотвращает проведение костимуляторного сигнала и тем самым патологическую активацию Т-клеточного звена. Впервые лечебное действие абатацепта было подтверждено в 2002г. с тех пор препарат успешно применяется для лечения РА в Российской Федерации и зарубежом.

В диссертационной работе Борисовой М.А. впервые проводится комплексный и детальный анализ влияния абатацепта на клинические, иммунологические и инструментальные признаки заболевания, а также качество жизни пациентов, выявляются особенности применения данного препарата у различных категорий больных. Данные зарубежной и отечественной литературы, посвящены в основном изучению отдельных аспектов применения абатацепта, а результаты исследований немногочисленны и противоречивы.

Таким образом, тема диссертационной работы Борисовой М.А., характеризующей особенности применения абатацепта в условиях реальной клинической практики является актуальной и своевременной.



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

Автором корректно сформулирована цель диссертационной работы, для достижения которой были поставлены и успешно решено 5 задач исследования.

Большой объем клинического материала (174 пациента) дает возможность оценить методический уровень исследования как высокий, позволяющий обосновать достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Комплексное обследование и разделение пациентов на группы позволили выделить ряд факторов, ассоциирующихся с хорошим ответом на терапию, и охарактеризовать особенности применения препарата в условиях реальной клинической практики. Результаты работы были тщательно проанализированы с применением современных статистических методов исследования. Автором были критически осмыслены результаты последних исследований по теме диссертационной работы, о чем свидетельствует список использованной литературы, включающий 167 источников.

Все результаты диссертационной работы, положения и выводы полностью соответствуют области исследования, в которой она проводилась.

### **Новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения и результаты рецензируемой работы, безусловно, представляют научную новизну. В диссертации Борисовой М.А. на основании тщательного и многопланового обследования пациентов, включающего клинические, расширенные лабораторные и инструментальные методы обследования, была впервые проведена комплексная оценка терапии селективным модулятором костимуляции Т-лимфоцитов при РА. Автором было проанализировано влияние препарата на активность заболевания,



функциональный статус, качество жизни и динамику важных лабораторных показателей пациентов с РА. Продемонстрировано, что применение абатацепта приводит к снижению таких важных биомаркеров, как интерлейкин (ИЛ)-6, интерферон- $\gamma$ -индуцибельный белок (IP)-10, матриксная металлопротеиназа (ММП)3 и аутоантител (антител к циклическому цитруллинированному пептиду - АЦЦП, антител к модифицированному цитруллинированному виментину - АМЦВ и ревматоидного фактора - РФ).

Отдельно в диссертационной работе уделено внимание особенностям эффекта препарата у «биологически наивных» и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП. Автором ограничены возможности применения монотерапии абатацептом, подчеркнута необходимость назначения комбинированной терапии при отсутствии противопоказаний.

Борисовой М.А. показано влияние препарата на УЗ-признаки активности заболевания и рентгенологическую прогрессию. Применение абатацепта приводило к отчетливому снижению УЗ-индексов активности и к отсутствию в большей части случаев рентгенологического прогрессирования. Обращает на себя внимание несовпадение ремиссии по разным методам оценки активности заболевания, что требует дальнейшего усовершенствования принципов лечения пациентов с РА.

Углубленный анализ результатов исследования позволил автору выделить некоторые закономерности. Так, наилучшего ответа достигали пациенты с высоким исходным уровнем IP-10 и низким уровнем фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ . На основании полученных данных диссертант охарактеризовал группу пациентов, у которых терапия абатацептом будет наиболее успешна.

Таким образом, проведенное исследование имеет несомненную научную ценность, выделенные особенности применения препарата представляют большой интерес и могут быть использованы в будущем с целью индивидуализации терапии пациентов с РА.

## **Научная и практическая значимость полученных результатов и внедрение их в практику.**

Диссертационная работа Борисовой М.А. подтвердила эффективность и безопасность терапии абатацептом у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики на российской популяции больных. Установлено, что терапевтический эффект данного препарата нарастает с течением времени.

Продемонстрировано, что проведение комплексной оценки терапии абатацептом, включающей клинические, расширенные лабораторные, инструментальные методы обследования позволяет выделить категорию больных, которым назначение данного препарата будет наиболее оправдано. Выявлен ряд факторов, ассоциирующихся с хорошим ответом на терапию абатацептом. Применение препарата наиболее обоснованно у пациентов с резистентным течением РА, умеренной активностью заболевания и позитивных по аутоантителам, особенно АМЦВ. Автором ограничены возможности монотерапии абатацептом.

На основании полученных результатов Борисовой М.А. даны конкретные рекомендации, позволяющие оптимизировать назначение абатацепта и быстрее достичь целевых показателей активности у различных категорий пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику ревматологов и терапевтов.

## **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в печати**

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ. Основные результаты работы доложены на международных и российских конференциях с публикацией тезисов в зарубежных и отечественных рецензируемых журналах.



Содержание автореферата в полной мере отражает все основные положения диссертации.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационное исследование Борисовой М.А. построено по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинического материала и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов и списка литературы, содержащего 12 отечественных и 155 зарубежных литературных источников. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами, 39 рисунками. Клинические примеры, приведенные в работе, демонстративны и лаконичны.

Автореферат полностью соответствует структуре и содержанию диссертации. Все поставленные автором задачи были решены. Выводы и практические рекомендации гармонично вытекают из поставленной цели, обоснованы и соответствуют содержанию работы и задачам исследования. Результаты диссертационной работы позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования Борисовой М.А. внедрены в практику в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт» им. В. А. Насоновой, Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Борисовой Марии Александровны на тему «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», выполненная под руководством профессора, д.м.н. Лукиной Г.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по оптимизации терапии блокатором костимуляции Т-лимфоцитов при ревматоидном артрите.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 в редакции от 01.10.2018 г. №1168, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология.

Официальный оппонент:

руководитель ревматологического отделения

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Минздрава России,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

 Алексеева Е.И.

Подпись Алексеевой Е.И. заверяю:

зам. директора по научной работе

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

доктор медицинских наук

 Антонова Е.В.

Адрес: 119991, г.Москва, Ломоносовский проспект д.2, стр.1

Телефон: +7 (495) 967-14-20; E-mail: info@nczd.ru

