

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Северо-Западный
государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России)

191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41
ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000,
ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679, КПП 784201001
ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21
тел.: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,
e-mail: rectorat@szgmu.ru
www.szgmu.ru

№ _____

На _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке
и инновационной деятельности федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Северо-
Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



А.В. Силин
2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Борисовой Марии Александровны на тему «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 диссертационной работы

Внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов позволило существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ревматоидным артритом. Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт является одним из наиболее широко применяемых генно-инженерных биологических препаратов в Российской Федерации и зарубежом. Поэтому всестороннее, тщательное изучение особенностей применения абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике представляет актуальную научно-практическую задачу. Несомненный интерес вызывают особенности эффекта препарата у «биологически наивных» больных и пациентов с предшествовавшей неэффективностью генно-инженерных биологических препаратов, а также применение абатацепта в качестве монотерапии. Немногочисленны и противоречивы исследования, посвященные изучению влияния абатацепта на динамику различных биомаркеров и ее связи с эффективностью терапии. Последнее наиболее

актуально, так как открывает перспективы выявления предикторов эффективности терапии, и поможет улучшить понимание патогенеза заболевания. Небольшое количество работ описывает влияния препарата на ультразвуковые индексы активности и рентгенологическую прогрессию ревматоидного артрита. Кроме того, в Российской Федерации исследования, посвященные изучению эффективности абатацепта в условиях реальной клинической практики, представлены единичными сообщениями с небольшой выборкой пациентов. Автором предпринята попытка комплексного анализа результатов лечения абатацепта, включающего основные клинические, углубленные лабораторные и инструментальные методы оценки активности и прогрессирования ревматоидного артрита, что, несомненно, является важным фрагментом оценки эффективности лечения ревматоидного артрита данным препаратом и позволит применить более персонализированный подход к подбору биологической терапии у пациентов с ревматоидным артритом. Все вышесказанное несомненно позволяет считать анализируемую работу весьма актуальной и своевременной для ревматологии.

Научная новизна исследования и практическая значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что Борисовой М.А. впервые была проведена комплексная оценка терапии абатацептом при ревматоидном артрите, включающая изучение влияния на активность заболевания, функциональный статус, качество жизни и патогенетически значимые лабораторные показатели пациентов с ревматоидным артритом. Проанализированы особенности эффекта препарата у разных групп пациентов и подходах к назначению терапии.

Автором были уточнены особенности эффекта терапии абатацептом на динамику биомаркеров крови. В работе установлено, что на фоне лечения происходило снижение таких важных показателей иммунновоспалительного процесса, как интерлейкин (ИЛ)-6, интерферон- γ -индуцибельный белок (IP)-10, матриксные металлопротеиназы (ММП) 3, а также аутоантител (ревматоидный фактор - РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду - АЦЦП, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину - АМЦВ). Несомненный интерес вызывают данные об ассоциации эффективности терапии с некоторыми биомаркерами.

Борисовой М.А. было показано, что наиболее эффективно применение абатацепта у пациентов с умеренной активностью ревматоидного артрита по клиническим, лабораторным, ультразвуковым индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (РФ, АЦЦП, АМЦВ).

Продемонстрировано влияние абатацепта на ультразвуковые признаки активности заболевания и рентгенологическое прогрессирование. Выявлено достоверное снижение ультразвуковых индексов активности за весь период наблюдения, отсутствие рентгенологического прогрессирования у подавляющего большинства пациентов. Отмечено частое несовпадение клинической, рентгенологической и ультразвуковой ремиссии.

Выводы логичны и соответствуют содержанию диссертационной работы. Практические рекомендации основаны на всестороннем изучении особенностей применения препарата и дают возможность его более эффективного применения в условиях реальной клинической практики.

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

Диссертация основана на результатах обследования 174 пациентов с ревматоидным артритом, набор которых осуществлялся на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Объем, структура и уровень представленных данных являются достаточными. Литературные источники современные, используемые в диссертационном исследовании, соответствуют теме исследования.

Достоверность полученных результатов определяется, помимо достаточного объема клинического материала, формированием основной группы и группы контроля, использованием различных методик обследования, применением адекватных методов статистической обработки данных. Важно отметить широкий спектр обследования пациентов, включающий оценку клинического статуса (активности заболевания, качества жизни и функционального состояния), а также углубленные лабораторные (в т.ч. проведение иммуноферментного анализа для определения концентрации биомаркеров) и инструментальные (ультразвуковое исследование суставов и рентгенография кистей и дистальных отделов стоп) методы исследования, что позволило в полной мере решить все поставленные задачи.

Положения и выводы конкретны, четко сформулированы и логично вытекают из обобщения полученных автором данных, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают содержание работы. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ. Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на международных и российских ревматологических конференциях.

Таким образом, изучение фактического материала диссертации показало, что исследование проведено адекватными методами, полученные данные достоверны, их объем, качество и способы статистической обработки достаточны для решения поставленных задач.

Структура и содержание диссертации.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы описания результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 39 рисунками.

Во введении автор обосновывает выбор темы, ее актуальность, формулирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методы исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, содержащий подробный анализ основных отечественных и иностранных работ, посвященных изучению эффективности терапии блокатором костимуляции Т-лимфоцитов с помощью различных методов исследования, поиску возможных предикторов успешного лечения данным препаратом. Выявляет противоречия и нерешенные вопросы. Завершает главу обоснование дальнейших исследований в данной области медицинских знаний.

Во второй главе подробно описаны методы исследования пациентов, критерии включения и исключения, дана характеристика обследованным группам пациентов, методы статистической обработки и анализа данных. Обращает внимание разнообразный спектр обследования пациентов, что позволило дать всестороннюю оценку применения данного препарата.

В третьей главе приводится описание собственных результатов. Подробно анализируется влияние терапии блокатором костимуляции на клинические проявления заболевания, функциональное состояние и качество жизни пациентов с ревматоидным артритом. Описывается динамика важных воспалительных маркеров заболевания (ИЛ-6, ФНО- α , ММП3, IP-10, кальпротектина и др.), аутоантител (РФ, АЦЦП, АМЦВ) анализируется их связь с ответом на терапию. Особое внимание уделено динамике ультразвуковых индексов активности ревматоидного артрита и оценке рентгенологической прогрессии. Приведен ряд практических полезных клинических примеров.

В четвертой главе проведен тщательный анализ полученных результатов в сопоставлении с данным международной литературы.

Выводы диссертационной работы отражают основные результаты, соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации актуальны для реальной клинической практики.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями, хорошо иллюстрирована, имеет классическую структуру, выполнена на современном методическом уровне, написана хорошим литературным языком.

Содержание **автореферата** достаточно полно отражает все основные результаты исследования, а также положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации.

Замечания и вопросы.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию материалов диссертации и автореферата нет.

Однако, имеются вопросы:

1. Как Вы считаете, у какой категории пациентов применение абатацепта будет наиболее успешно?
2. Были ли зарегистрированы нежелательные реакции, повлекшие отмену терапии?

Заключение

Диссертация Борисовой Марии Александровны на тему «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Лукиной Галины Викторовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований впервые проведена комплексная оценка терапии селективным модулятором костимуляции Т-лимфоцитов при ревматоидном артрите, включающая изучение влияния на активность заболевания, функциональный статус, качество жизни и патогенетически значимые лабораторные показатели пациентов с ревматоидным артритом. Борисовой М.А. были выявлены факторы, ассоциирующиеся с хорошим ответом на лечение блокатором костимуляции Т-лимфоцитов и выделена категория пациентов, у которых назначение абатацепта будет наиболее целесообразно, что позволит сделать подходы к назначению терапии более персонифицированными.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018 г. «О внесении изменений

в положение о присуждении ученых степеней», 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.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 26.01.2019 г.).

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии,
экспертизы временной нетрудоспособности
и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Минздрава России
академик РАН, д.м.н.



Мазуров Вадим Иванович

