

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Бабаевой Аиды Руфатовны на диссертацию 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

Ревматоидный артрит (РА) наиболее часто встречающееся аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, его распространенность составляет около 1% по всему миру. При отсутствии должного лечения, РА ассоциируется с повышением смертности, в том числе и от сердечно-сосудистых осложнений. Изучение патогенеза заболевания, ранняя диагностика и лечение, а также возможность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) привели к улучшению исходов РА.

С развитием науки все большее количество ГИБП применяются для лечения РА в реальной клинической практике. В настоящее время, более шести ГИБП с различными механизмами действия имеются в арсенале ревматолога. Становится актуальным вопрос о порядке и схеме назначения того или иного препарата. Для решения этой проблемы уже недостаточно сведений только о клинической эффективности препаратов, необходимо выявление особенностей их применения. И, в результате, выделение категории больных, для которых назначение конкретного препарата будет наиболее оправдано. С этой целью возможно проведение комплексной оценки терапии при помощи различных методов обследования (клинических, иммунологических, инструментальных), что давало бы возможность более тщательного изучения различных эффектов препарата у пациентов с РА, а значит и более персонифицированного подхода к терапии.

Абатацепт, селективный модулятор костимуляции Т-лимфоцитов, широко используется для лечения РА зарубежом и в Российской Федерации. Результаты исследований, в основном, посвящены изучению отдельных аспектов терапии данным препаратом. Кроме того, противоречивы и немногочисленные данные, освещающие влияние абатацепта на динамику провоспалительных биомаркеров (интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , кальпротектина, матриксных металлопротеиназ (ММП) и др.), аутоантител (ревматоидного фактора - РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду - АЦЦП, антител к модифицированному цитруллинированному виментину - АМЦВ). Единичные исследования посвящены изучению влияния на ультразвуковые (УЗ)-индексы активности РА. К настоящему моменту назрела необходимость проведения комплексной оценки препарата в лечении РА.

Решению этой актуальной научно-практической задачи посвящена диссертация Борисовой М.А., где была проведена комплексная оценка терапии блокатором костимуляции Т-лимфоцитов абатацептом. Автор изучил влияние абатацепта не только на клиническую активность заболевания, но и на динамику важных биомаркеров, аутоантител, функциональное состояние и качество жизни больных, проанализировал влияние препарата на ультразвуковые (УЗ)-индексы активности и рентгенологическое прогрессирование. Обобщив полученные результаты, автор выделил категорию больных, для которых назначение абатацепта будет наиболее успешно.

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

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных выводов и практических рекомендаций подтверждается высоким научно-практическим уровнем проведенного исследования. Работа проведена на достаточном клиническом материале (174 пациента с ревматоидным артритом), с оптимальной длительностью проспективного наблюдения и

проведением комплексного обследования больных, что позволило автору сформулировать основные положения работы, выводы и практические рекомендации. Разделение пациентов на группы проведено четко в соответствии с поставленными задачами. Все полученные результаты прошли корректную статистическую обработку, в том числе с использованием методов непараметрической статистики, корреляционного анализа и метода построения ROC-кривых. Выводы логичны и четко соответствуют поставленным задачам. Все результаты диссертации Борисовой М.А., положения и выводы научно обоснованы и соответствуют теме и направлению работы.

Научная новизна положений, выводов, рекомендаций

Основные положения и результаты диссертации Борисовой М.А. отличаются своей новизной. Впервые на основании комплексной оценки проанализировано применение блокатора костимуляции Т-лимфоцитов у пациентов с РА, на основании чего автор выделил категорию больных, у которых назначение абатацепта будет наиболее оптимально. Впервые в Российской Федерации были выявлены особенности эффекта препарата у «биологически-наивных» пациентов и больных с предшествовавшей неэффективностью ГИБП. Отдельно была проанализирована группа больных, получавших монотерапию абатацептом. Проведенная работа позволяет лучше понять особенности эффекта препарата у разных категорий пациентов, индивидуализировать подходы к назначению терапии.

Борисовой М.А. был проведен тщательный анализ динамики биомаркеров крови (интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , кальпротектина, матриксной металлопротеиназы (ММП)-3 и др) и аутоантител (антител к циклическому цитрулинированному пептиду - АЦЦП, антител к модифицированному цитруллинированному виментину - АМЦВ, ревматоидного фактора - РФ), что позволило выявить факторы, ассоциирующиеся с хорошим ответом на терапию. Установлено, что пациенты позитивные по аутоантителам, особенно АМЦВ, а также больные с

более высоким базальным уровнем IP-10 и низким уровнем ФНО- α лучше отвечают на терапию абатацептом.

Проанализировано влияние абатацепта на динамику ультразвуковых (УЗ) индексов активности и рентгенологическое прогрессирование. Автором было выявлено несовпадение клинической, рентгенологической и ультразвуковой (УЗ)-ремиссии, что представляет большой интерес для последующего изучения.

Практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Практическая значимость диссертационной работы состоит в проведении тщательного, многопланового контроля активности заболевания, включающего клинические, расширенные лабораторные и инструментальные методы обследования больных, что будет способствовать достижению более высоких результатов терапии в будущем. Автором была дана характеристика больных и описаны факторы, ассоциирующиеся с хорошим ответом на проводимую терапию, что является еще одним шагом к персонализации лечения РА. Описаны особенности применения препарата у различных групп пациентов и вариантах получения терапии. На основании полученных результатов даны конкретные рекомендации, позволяющие более успешно применять абатацепт в условиях реальной клинической практики.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе и в зарубежных изданиях. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на российских и зарубежных научно-практических конференциях и съездах, посвященных проблемам ревматологии. Автореферат в полной мере отражает все основные положения диссертации.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена в традиционном стиле, на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов

и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 167 источников, из них 12 отечественных. Диссертация проиллюстрирована 35 таблицами и 39 рисунками.

Во введении диссертации обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, четко поставлены задачи.

В первой главе (обзор литературы) представлены и проанализированы современные исследования, посвященные теме диссертации. Автор систематизирует проведенные исследования, сопоставляя результаты и выявляя противоречия.

Во второй главе диссертации дана характеристика клинического материала и методов исследования. Представлены подробные сведения о проведенном обследовании. Описаны статистические методы исследования, использованные автором для объективной оценки полученных результатов.

В третьей главе подробно изложены результаты собственного исследования. Материал хорошо проиллюстрирован и демонстративен. Клинические примеры показательны и интересны.

В четвертой главе проводится детальный анализ и осмысление, собственных результатов и данных зарубежных исследований, на основании которого автор решает все поставленные задачи.

Выводы гармонично вытекают из поставленной цели, обоснованы и соответствуют содержанию работы и задачам исследования. Практические рекомендации изложены доступно и четко.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на российских и зарубежных конференциях с публикацией тезисов в международных рецензируемых журналах. Результаты диссертации внедрены в практическую работу ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Автореферат диссертации полностью отражает все положения и результаты диссертационной работы.

В целом, работа выполнена добросовестно, и представляет несомненную ценность для практических ревматологов в вопросе выбора оптимального решения при назначении абатацепта.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Можно ли на основании полученных Вами результатов выделить отдельно специфический профиль биологически-наивного пациента и пациента с неэффективностью ГИБП, которым показано лечение абатацептом? Будет ли этот профиль как-то различаться?
2. Какие цитокины, кроме ИЛ-6, могут рассматриваться как предикторы хорошего ответа на абатацепт?
3. Как Вы объясняете тот факт, что исходно низкий уровень ФНО-альфа ассоциировался с лучшим ответом на лечение абатацептом. Не является ли это следствием менее тяжелого течения РА у данной категории пациентов?

Заданные вопросы носят уточняющий характер и не умаляют достоинств диссертационной работы.

Заключение

Представленная на отзыв 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, решающей актуальную задачу современной ревматологии по повышению эффективности и увеличению степени персонализации терапии ревматоидного артрита.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней» (пп. 9 - 14), утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №

