

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.018.01

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

ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 29 марта 2019 г., № 15

О присуждении Борисовой Марии Александровне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» по специальности 14.01.22 – «Ревматология» принята к защите 25.12.2018г., протокол № 24, диссертационным советом Д 001.018.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А). Диссертационный совет утвержден приказом Министерства образования и науки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012.

Соискатель Борисова Мария Александровна, 1987 года рождения, в 2011 году окончила обучение в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

В 2016 г. окончила обучение в очной академической аспирантуре по специальности «Ревматология» при Федеральном государственном бюджетном

научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

Работает младшим научным сотрудником в лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522 г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А).

Научный руководитель – Лукина Галина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Официальные оппоненты:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая ревматологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бабаева Аида Руфатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении, подписанном Мазуровым Вадимом Ивановичем, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заведующим кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда, указала, что диссертация Борисовой Марии Александровны «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – 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; выявлены факторы, ассоциирующиеся с хорошим ответом на лечение блокатором костимуляции Т-лимфоцитов и выделена категория пациентов, у которых назначение абатацепта будет наиболее целесообразно.

Научная и практическая ценность диссертации состоит в том, что впервые проведена комплексная оценка терапии абатацептом при ревматоидном артрите, включающая изучение влияния на активность заболевания, функциональный статус, качество жизни и патогенетически значимые лабораторные показатели пациентов. Проанализированы особенности эффекта препарата у разных групп пациентов и подходов к назначению терапии. Достигнуто снижение показателей иммунного воспаления: интерлейкина (ИЛ)-6, интерферон- γ -индуцибельного белка (IP) - 10, матриксных металлопротеиназ (ММП) 3, ревматоидного фактора (РФ),

антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). В работе 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.

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 октября 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.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, и 23 тезиса - в материалах российских и международных

научных конференций, съездов и конгрессов. Ссылки на публикации достоверны. Указанные работы посвящены обсуждению собственных результатов, полученных на основании анализа комплексной оценки терапии селективным модулятором костимуляции Т-лимфоцитов при ревматоидном артрите. В печатных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертационного исследования.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Анализ эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматоидном артрите: результаты 12-месячного наблюдения / М. А. Борисова, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. С. Аронова, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2018. — № 5. — С. 44-49.

2. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом / М. А. Борисова, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, М. В. Черкасова, Е. С. Аронова, С. И. Глухова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. — 55. — № 4. — С. 368-375.

3. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита / М. А. Борисова, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Е. Л. Лучихина, Д. Е. Каратеев, Е. С. Аронова, С. И. Глухова // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 6. — С. 667-673.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва от:

Жиляева Евгения Валерьевича, доктора медицинских наук, главного врача акционерного общества «Юропиан Медикал Сентер», профессора кафедры ревматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Жолобовой Елены Спартаковны, доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Марусенко Ирины Михайловны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»;

Дубикова Александра Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, главного врача «Клиники ревматологии», внештатного ревматолога Департамента здравоохранения Администрации Приморского края.

В отзывах подчеркивается научная новизна, практическая значимость работы, ее высокий методический уровень.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации определяется и обосновывается компетентностью в вопросах, изучаемых в диссертационном исследовании, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования, согласием на работу по оппонированию, подготовке отзывов, на участие в заседании диссертационного совета при защите диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- показано, что терапия абатацептом приводит к достоверному и стойкому снижению активности РА по всем исследуемым индексам (DAS28, SDAI, CDAI и RAPID3), снижению острофазовых показателей, улучшению функционального состояния и качества жизни с нарастанием эффекта с течением времени.

- установлено, что абатацепт вызывает достоверное клиническое улучшение как у «биологически наивных», так и у пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.

- отмечено, что «биологически наивные» больные достоверно чаще достигали хорошего ответа на лечение по критериям T. Pincus и соавт. для RAPID3 по сравнению с пациентами с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.

- продемонстрировано преимущество комбинированной терапии абатацептом и метотрексатом по сравнению с монотерапией абатацептом.

- подтверждено, что лечение абатацептом приводило к достоверному снижению показателей иммуновоспалительного процесса: ИЛ-6, IP-10, ММП3. Наблюдалась тенденция к снижению уровней YKL-40 и кальпротектина.

- определено, что снижение уровня РФ, АЦЦП и АМЦВ регистрируется после 6 мес. терапии абатацептом, которое сопровождается сероконверсией по данным аутоантителам, наиболее выраженной по РФ и АМЦВ.

- установлено, что эффективность терапии абатацептом выше при умеренной активности РА по клиническим, лабораторным, УЗ-индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП).

- продемонстрировано, что исходно более высокий уровень IP-10 и низкий уровень ФНО- α отмечается у пациентов с лучшим ответом на терапию данным препаратом.

- отмечено, что абатацепт достоверно тормозил рентгенологическое прогрессирование у пациентов с РА.

- установлено, что абатацепт приводит к достоверному снижению УЗ индексов активности с 6-го мес. терапии, наиболее ярко выраженному по энергетическому доплеру.

- выявлено неполное совпадение клинической, рентгенологической и УЗ ремиссии.

Применительно к проблематике диссертации результативно и эффективно, то есть с получением обладающих научной новизной данных, использован комплекс стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, современные международные

диагностические критерии, современные методы статистической обработки данных, применяемых в медицине. Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17АФ, ФНО- α , VEGF-A, IP-10, YKL-40 и кальпротектина исследовали методом иммуноферментного анализа до начала лечения и через 24 нед.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

- назначение абатацепта показано больным РА, резистентным к синтетическим базисным препаратам, включая метотрексат. Присоединение абатацепта ассоциируется с достоверным клиническим улучшением у 63% пациентов.

- комплексная оценка эффективности терапии абатацептом, включающая клинический, иммунологический и инструментальный методы, способствует совершенствованию мониторинга активности заболевания и получению более высоких результатов терапии.

- абатацепт рекомендуется применять у пациентов РА с умеренной активностью по клиническим, лабораторным, УЗ индексам оценки заболевания и позитивностью по сывороточным аутоантителам (АМЦВ, АЦЦП).

- при противопоказаниях к назначению синтетических базисных препаратов возможно применение абатацепта в качестве монотерапии.

- терапия абатацептом эффективна как у «биологически наивных», так и пациентов с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП.

Оценка достоверности результатов исследования показала:

- комплекс используемых автором методов исследования соответствует цели и задачам исследования;

- большой объем клинического материала, использование современных физикальных, расширенных лабораторных, инструментальных методов исследования;

- применение международных диагностических критериев, критериев оценки активности заболевания, позволяют оценить достоверность полученных результатов.

- результаты исследования и выводы основываются на статистическом анализе, выполненном с использованием современных пакетов программ Statistica 7,0.

- использованы корректные сравнения авторских и литературных данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике.

- научные положения, выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации и являются обоснованными;

Диссертационная работа входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» - (тема №363: «Стратегия лечения воспалительных заболеваний суставов (РЕМАРКА)», регистрационный номер 0120.145.46.66).

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературных данных, посвященных исследуемой проблеме, который представлен в виде литературного обзора. Совместно с научным руководителем в соответствии с целью работы были определены задачи, выбраны оптимальные методы для проведения научной работы, программа визитов, разработана тематическая карта обследования больных. Автор осуществляла набор материала, 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; разработала специальную электронную базу для ввода данных, в которую внесены все полученные результаты и сведения. Результаты исследования были обобщены и проанализированы автором. Выполнена статистическая обработка материала. При проведении статистического анализа использованы методы параметрической и непараметрической статистики. По результатам работы сформулированы научные положения, выводы, предложены рекомендации для практического применения. Результаты диссертационного исследования сопоставлены с данными других авторов и представлены в виде обсуждения. Соискатель самостоятельно апробировал

результаты исследования, оформил рукопись диссертации, подготовил основные публикации и выступления по выполненной работе.

На заседании 29.03.2019 диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация «Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита» представляет собой научно-квалифицированную работу, которая соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 №1168 предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени. Диссертационный совет принял решение присудить Борисовой Марии Александровне ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук (по специальности 14.01.22 – «Ревматология»), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за- 17, против - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета,

д.м.н., профессор, академик РАН

Насонов Евгений Львович

Учёный секретарь диссертационного совета,

к.м.н.

Дыдыкина Ирина Степановна



29.03.2019