

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Авдеевой Анастасии Сергеевны на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационном совете ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по специальности 14.01.22 – ревматология и 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным синовитом и системным поражением внутренних органов. Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации пациентов.

В настоящее время особое внимание уделяется вопросам терапии раннего РА, поскольку на данной стадии болезни еще не полностью сформировался аутоиммунный процесс, нет тяжелых нарушений функции суставов, костной деструкции, серьезных висцеральных поражений. В связи с этим за последние годы стала общепринятой концепция раннего и агрессивного лечения РА.

Отмечено, что назначение терапии в раннем периоде болезни не только приводит к выраженному клиническому эффекту и торможению деструкции суставов, но и предупреждает увеличение смертности. Теоретическое представление о начальном периоде РА как об «окне возможностей» для наиболее успешного лечения болезни подтверждается достоверно большей частотой ремиссии при раннем назначении терапии.

Для тщательного мониторинга эффективности терапии необходима объективная оценка активности заболевания, которая должна включать в себя не только клинические параметры, но учитывать и динамику инструментальных и лабораторных показателей. Учитывая существенный вклад наличия сопутствующей патологии в состояние пациента и выраженность болевых ощущений, возможность неспецифических изменений острофазовых маркеров (С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов), по-прежнему актуальным остается вопрос поиска чувствительных и специфических показателей, которые можно использовать для мониторинга активности и тяжести заболевания, а также прогнозирования эффективности терапии. В связи с этим работа Авдеевой А.С. представляется крайне актуальной.

Исследование проведено на достаточном материале – из 232 больных, включенных в исследование, 90 имели раннюю стадию РА и 142 развернутую стадию болезни.

Работу отличает научная новизна. На основании проспективного наблюдения была оценена динамика широкого спектра клеточных и

молекулярных маркеров на фоне различных схем терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Проведено сопоставление спектра иммунологических показателей с данными о клинической активности заболевания, рентгенологическими и УЗ показателями. Автором продемонстрирована важность мониторинга маркеров деструкции костной и хрящевой ткани (уровня матриксной металлопротеиназы -3) для оценки активности и тяжести РА, а также прогнозирования эффективности терапии БПВП при раннем РА.

В работе продемонстрирован существенный вклад антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в развитие деструктивных изменений в суставах, что является крайне важным для выделения группы пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания и нуждающихся в более агрессивной терапии. Автором не выявлено динамики уровня АЦЦП при использовании как БПВП, так и ГИБП с различными механизмами действия, что является крайне важным для практического здравоохранения.

Впервые в группе из 45 пациентов с ранним РА проведена оценка уровня и функциональной активности FoxP3+ T регуляторных клеток. Полученные результаты позволили сделать вывод о более низком процентном содержании FOXP3+CD25+ T-клеток, а также низком процентном и абсолютном уровне FOXP3+ICOS+, FOXP3+CD154+, FOXP3+CD274+ T-лимфоцитов у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП, по сравнению со здоровыми донорами. Учитывая снижение уровня маркеров активации на поверхности T-рег, а также уменьшение числа клеток, их синтезирующих, можно сделать вывод о снижении функции T-рег при раннем РА. Автором было выявлено позитивное влияние терапии МТ на функциональную активность T-рег при раннем РА, что проявлялось в увеличении пропорции и числа T-рег с высоким уровнем маркеров активации, свидетельствующем об их повышенной супрессорной активности. Этот эффект был более выражен в группе пациентов, достигших ремиссии или низкой активности заболевания на фоне лечения.

Получены уникальные данные о схожих иммунологических эффектах оригинальных ГИБП и их биоаналогов Российского производства. Автором проанализирована динамика острофазовых показателей, аутоантител, показателей цитокинового профиля, маркеров деструкции костной ткани на фоне терапии оригинальным препаратом ритуксимаб и его биоаналогом – Ацеллбией. В работе продемонстрирована полная сопоставимость динамики анализируемых показателей, что позволяет сделать вывод об биоэквивалентности и взаимозаменяемости данных лекарственных средств.

Практическая значимость работы состоит в проведении тщательного, многопланового обследования больных РА, включающего клинические, расширенные лабораторные и инструментальные методы обследования, что будет способствовать улучшению диагностики и результатов терапии при данной патологии.

На основании полученных результатов даны конкретные рекомендации, позволяющие более успешно применять БПВП и ГИБП в условиях реальной клинической практики.

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов обследования. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Таким образом, полученные данные имеют большую практическую значимость, позволяют оптимизировать тактику терапии и мониторинг данного заболевания.

Набор клинико-лабораторных методик, использованных в диссертации, соответствует поставленным задачам.

Основные положения диссертации неоднократно докладывались на ревматологических, терапевтических и иммунологических конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 87 печатных работ, в том числе 43 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований.

Заключение: Диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита» является законченным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, содержит основные научные результаты, имеющие ценность для теоретического и практического здравоохранения. Работа обладает внутренним единством и свидетельствует о большом личном вкладе автора в научное исследование. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры терапии и
профилактической медицины
КГБОУ ДПО ИПКСЗ,
главный внештатный
ревматолог Дальнего Востока

Э.Н. Оттева

680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская д.9
Телефон: +7(4212) 72-87-15
Электронная почта: rec@ipksz.khv.ru

Подпись д.м.н., профессора Оттевой Э.Н. заверяю
Начальник отдела кадров



28 09 2020