

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Князевой Ларисы Александровны на диссертационную работу Авдеевой Анастасии Сергеевны «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 – ревматология и 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета. При отсутствии эффективной терапии продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин, в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний - кардиоваскулярной патологии, остеопороза, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний.

Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются за долго до развития клинических симптомов болезни. Этим определяется многообразие клинических, патологических,

иммунологических проявлений, что делает РА более схожим с клинико-иммунологическим синдромом, чем с одной гомогенной болезнью.

Патологический процесс при РА представляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Эволюция РА включает несколько последовательно развивающихся стадий: «преклинические», которые трансформируются в «симптоматические», завершающиеся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА. Предполагается, что развитие «субклинического» синовита наблюдается уже в «преклинической» стадии РА и связано с локальной микротравмой, повреждением микрососудов суставов, активацией системы комплемента и/или патогенным действием аутоантител (или иммунных комплексов), вызывающих активацию периартикулярных остеокластов, экспрессирующих цитруллинированные белки, которые вызывают деструкцию костной ткани, синтезом «провоспалительных» медиаторов, индуцирующих развитие боли и воспаления. В синовиальной ткани при РА выявляется массивная инфильтрация «иммунными» клетками (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, активированные стромальные клетки и синовиальные фибробласты), характер взаимодействия которых между собой и профиль синтеза «провоспалительных» медиаторов, существенно варьирует в зависимости от стадии болезни.

Основной целью терапии РА в настоящее время считается достижение ремиссии заболевания, а не только клинического улучшения и замедление темпов костной деструкции. Это стало возможным в результате расширения возможностей ранней диагностики заболевания, а также с появлением и внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих определенные компоненты каскада воспалительных реакций. Учитывая отсутствие четких

рекомендаций о последовательности назначения ГИБП, а также замены одного препарата другим в случае неэффективности, большое значение отводится изучению клинических и лабораторных показателей, позволяющих осуществлять мониторинг и прогнозировать эффективность терапии ГИБП, что в перспективе позволит индивидуализировать лечение пациентов. В последние годы в терапии РА наряду с оригинальными ГИБП начинают применяться и биоаналоги ГИБП, что может позволить снизить стоимость терапии и сделать ее более доступной. Имеющиеся клинические данные позволяют говорить о сходной эффективности оригинальных препаратов и их биоаналогов, однако необходимы дальнейшие работы по оценке влияния их на иммунологические параметры, а также уточнения эффективности различных доз препаратов. Широко обсуждаются и вопросы более объективной оценки активности РА, ведутся разработки мультипараметрических индексов иммунологической активности заболевания, а также поиск информативных биомаркеров оценки активности и прогнозирования эффективности терапии.

В связи с этим представленная работа Авдеевой А.С., в которой подробно изучена роль клеточных и молекулярных биомаркеров в оценке активности и тяжести заболевания, прогнозировании эффективности терапии базисными и генно-инженерными биологическими препаратами, несомненно является важной и актуальной.

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

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью, комплексностью и последовательностью избранных методов исследования, значительным объемом наблюдаемых больных (90 больных с ранним и 142 пациента с развернутым 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. Исследование базируется на подробном и тщательном клиническом, иммунологическом и инструментальном обследовании пациентов. Для оценки степени активности и тяжести РА использованы международные критерии. Работа выполнена с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки и проведена в достаточном объеме. Все полученные результаты прошли корректную статистическую обработку, в том числе и использованием методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного анализа и метода построения ROC-кривых. Выводы логичны и четко соответствуют поставленным задачам. Все результаты диссертации Авдеевой А.С., положения и выводы научно обоснованы и соответствуют теме и направлению работы.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Основные положения и результаты диссертации Авдеевой А.С. отличаются новизной. Впервые в результате проспективного наблюдения был продемонстрирован существенный вклад нарушения гомеостаза FoxP3+ регуляторных клеток в патогенез ревматоидного артрита. У пациентов с ранним и развернутым РА наблюдалось как снижение уровня, так и функциональной активности T_{рег}, что ассоциировалось с воспалительной активностью заболевания, наличием системных проявлений болезни. Впервые было продемонстрировано позитивное влияние терапии метотрексатом на функциональную активность T_{рег}, что проявлялось в повышении экспрессии CD152 на поверхности клетки, свидетельствующее о повышении супрессорной активности данной клеточной субпопуляции. Применение анти-В клеточной терапии также сопровождалось достоверным повышением уровня T_{рег} регуляторных клеток в периферическом кровотоке.

Автором была продемонстрирована взаимосвязь активности и тяжести заболевания с уровнем IgM/IgA РФ и АМЦВ в сыворотке крови. Содержание данных аутоантител коррелировало с воспалительной активностью и выраженностью деструктивных изменений в суставах, а также изменялось на фоне терапии как базисными, так и генно-инженерными биологическими препаратами. Содержание АЦЦП не претерпевало изменений на фоне лечения. Полученные результаты позволили обосновать необходимость мониторинга уровня РФ и АМЦВ для выявления пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, что является важным для разработки оптимальной стратегии терапии.

Авдеева А.С. впервые продемонстрировала важность мониторинга уровня ММП-3 для более точной оценки активности заболевания, прогрессирования деструктивных изменений в суставах, а также прогнозирования эффективности терапии раннего РА и возможности отмены терапии при достижении ремиссии заболевания.

Выявление «субклинического» воспаления суставов по данным УЗИ имеет важное значение для определения тактики ведения пациентов и решения вопроса об отмене терапии при достижении клинической ремиссии заболевания. В работе было продемонстрировано, что через год терапии сочетание клинической и УЗ – ремиссии наблюдается только у 13,5% пациентов, также была выявлена взаимосвязь между уровнем ММП-3 и ИЛ-6 и сохраняющейся воспалительной активностью по данным ЭД.

Практическая значимость работы состоит в проведении тщательного, многопланового обследования больных РА, включающее клинические, широкий спектр лабораторных и инструментальные методы, что будет способствовать раннему выявлению групп пациентов с потенциально более тяжелым течением заболевания, нуждающихся в более агрессивной терапии. Комплексная оценка активности заболевания с использованием клинических, лабораторных и инструментальных данных позволит более

успешно применять современные методы терапии в условиях реальной клинической практики.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Обращает на себя внимание широкая апробация и внедрение в практику результатов проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 87 печатных работ, в том числе 43 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных исследований и 25 - в зарубежной печати. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на российских и зарубежных научно-практических конференциях, форумах и съездах, посвященных проблемам ревматологии, иммунологии, терапии.

Автореферат в полной мере отражает все основные положения диссертации.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация изложена в традиционном стиле, на 311 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список литературы включает 515 источников, из которых 19 – отечественных. Диссертация иллюстрирована 59 таблицами и 38 рисунками.

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

В первой главе (обзор литературы) обсуждены и проанализированы современные исследования, посвященные теме диссертации. Обзор представлен в плане обсуждения роли молекулярных и клеточных

биомаркеров в патогенезе РА. Автор систематизирует проведенные исследования, сопоставляя результаты и выявляя противоречия.

Во второй главе диссертации дана клиническая характеристика больных и описание основных методов исследования. Представлены подробные сведения об использованных методах иммунологического обследования больных. Указаны статистические методы исследования, использованные автором для объективной оценки полученных результатов.

В третьей главе, которая состоит из 3 подразделов, подробно изложены результаты собственного исследования: отдельно анализируется роль клеточных и молекулярных биомаркеров в патогенезе РА, их взаимосвязь с активностью и тяжестью заболевания, выраженностью суставной деструкции, динамика на фоне различных стратегий терапии. Отдельно анализируются иммунологические эффекты оригинальных препаратов и их биоаналогов.

В четвертой главе проводится детальный анализ и трактовка собственных результатов и данных зарубежных исследований, на основании которых 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, что важно для осведомленности врачей первичного звена. Учитывая, что вопросы, поднятые в работе являются мультидисциплинарными, диссертационная работа Авдеевой А.С. будет полезна для широкого круга врачей различных специальностей.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на российских и зарубежных конференциях с публикацией тезисов в международных рецензируемых журналах. Результаты диссертации внедрены в практическую работу Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", Государственного учреждения здравоохранения «Тульская

областная клиническая больница», Федерального государственного бюджетного учреждения «9 лечебно-диагностический центр» Министерства обороны Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет».

Автореферат диссертации полностью отражает все положения и результаты диссертационной работы.

Работа Авдеевой А.С. является уникальной по спектру изученных иммунологических показателей, выполнена добросовестно, на высоком методическом уровне и представляет несомненную ценность для практических ревматологов при решении вопросов ведения пациентов с РА.

Принципиальные замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы отсутствуют.

В ходе рецензирования диссертации вопросов к соискателю не возникло.

Заключение:

Представленная на отзыв диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу современной ревматологии по оценке вклада различных иммунологических нарушений в патогенез РА для разработки персонифицированного подхода к ведению данной группы больных.

По новизне полученных данных, практической важности исследования, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (пп.9-14), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 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.

«12» октября 2020 г.

Официальный оппонент
д.м.н., профессор,
зав. отделением ревматологии
ООО «Медицинский центр №1»
Князева Л.А.



Подпись д.м.н., профессора,
зав. отделением ревматологии
Князевой Л.А.
заверяю
главный врач ООО «Медицинский центр №1»
Столярук И.В.

