ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России Лапкиной Натальи Александровны на диссертационную работу Рыбаковой Валерии Владимировны на тему: «Отдаленные результаты терапии раннего ревматоидного артрита по данным реальной клинической практики» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.27 - «Ревматология»

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Ревматоидный артрит - хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением.

В патогенезе РА участвуют различные клетки и эффекторные молекулы иммунной системы. В развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА основную роль играют активированные CD4+Т-хелперные (Th) клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление синтеза и дисбаланс продукции цитокинов.

Современные принципы ведения больных РА заключаются в быстром достижении и поддержании ремиссии или низкой активности заболевания. Терапия первой линии включает применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), а, при их неэффективности – назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «таргетных» синтетических БПВП (тсБПВП).

Регулярная контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных РА. В связи с этим для более объективной оценки состояние пациента в настоящее время используются индексы

активности заболевания, параметры, характеризующие качество жизни пациентов и психоэмоциональный статус, а также лабораторные показатели.

В связи с этим работа Рыбаковой В.В., посвященная выявлению клинико-иммунологических предикторов эффективности терапии и оценке отдаленных результатов терапии раннего РА в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели» применяемой в первый год болезни в реальной клинической практике представляется крайне актуальной и своевременной.

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

Цель работы сформулирована корректно, задачи исследования соответствуют поставленной цели. Для их решения используются современные клинические, лабораторные методы исследования, а также информативные параметрические и непараметрические методы статистического анализа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам.

Достоверность результатов обоснована, прежде всего достаточным объемом клинических наблюдений (100 пациентов с ранним РА), в работе использовались современные клинико-лабораторные методы исследования, проведена корректная статистическая обработка материала с применением пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Результаты исследований позволили сформулировать и обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

В работе использовался широкий спектр современных высокочувствительных лабораторных методов исследования, включая иммуноферментный анализ, иммунонефелометрический электрохемилюминисцентный, а также мультиплексные технологии xMAP. Оценка воспалительной активности РА, выраженности функциональных и

психологических нарушений выполнена с применением валидированных опросников.

Клиническое значение научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждаются соответствующими актами о внедрении основных результатов в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и ФГБУЗ Поликлиника № 1 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Новизна диссертационной работы Рыбаковой В.В. заключается в том, что впервые проведен анализ отдаленных результатов терапии «Лечение до достижения цели» у пациентов с ранним РА. Особый интерес представляет оценка взаимосвязи между психологическим статусом пациента и активностью заболевания. В работе показано, что наличие компонента нейропатической боли ассоциируется с более высокими значениями индексов активности заболевания, без достоверного повышения уровня острофазовых показателей.

В исследовании сопоставлены клинические данные с иммунологическими показателями, что позволило выявить клинико-лабораторные предикторы достижения и сохранения ремиссии через 6 лет после инициации терапии, а также выявить пациентов с потенциально более тяжелым течением РА, нуждающихся в интенсивной терапии.

Проведённая автором работа характеризуется комплексным подходом к изучению эффективности лечения раннего РА различными группами препаратов с использованием современных клинических и лабораторных методов исследования больных, что обеспечивает ее уникальность и практическую значимость.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материал диссертационного исследования Рыбаковой В.В. изложен в 14 научных работах (из них 4 публикации в изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для представления диссертационных материалов, 10 тезисов в других печатных изданиях, 4 из которых в зарубежной печати). Научная работа Рыбаковой В.В. прошла широкое обсуждение, была доложена на всероссийских конференциях и конгрессах.

Автореферат в полной мере соответствует содержанию работы и структуре диссертации и включает фактический материал, на котором базируются основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объёма и методов исследования

Диссертация Рыбаковой В.В. является законченным научно-квалификационным трудом, построена по классическому плану и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и иллюстрирована 21 таблицей и 18 рисунками, приводится описание 2 клинических случаев. Список литературы состоит из 241 источника, в которые входят 39 отечественных и 202 иностранных публикации.

Во введении автором отражены актуальность исследуемой проблемы, цели и задачи диссертационной работы. Здесь же изложены научная новизна и практическая значимость результатов исследования, сформулированы

положения, выносимые на защиту, представлена структура и объем диссертации, данные о внедрении и апробации работы.

Первая глава «Обзор литературы» изложен на 25 страницах, он содержит данные касающиеся патогенеза РА, роли показателей цитокинового профиля и аутоантител, стратегии терапии РА. Обзор написан хорошим литературным языком и свидетельствует о глубоком понимании автором изучаемой проблемы.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена принципам отбора больных в исследования, критериям включения и исключения, описанию лабораторных и инструментальных методов исследования. В ретроспективную часть исследования включены 100 пациентов с ранним РА с высокой активностью заболевания, не принимающих БИВП и наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им В.А.Насоновой. Оценка эффективности терапии проводилась через 3 и 6 месяцев, с последующей оценкой состояния и обследованием в динамике через 5 лет. Общая длительность наблюдения составила 6 лет.

Приведены критерии включения и невключения больных в исследование, описана проводимая терапия и методы контроля ее эффективности и переносимости. Представлена клинико-иммунологическая характеристика больных. Клинические методы исследования общепринятые, как в России, так и за рубежом, оценка активности РА осуществлялась с помощью DAS-28, SDAI и CDAI, оценка функционального статуса и качества жизни проведена с помощью общепринятых опросников (HAQ, SF-36) использована шкала PAIN DETECT для выявления нейропатической боли, оценка уровня тревоги и депрессии проведена с помощью шкалы HADS. В работе использованы современные лабораторные методы: иммунонефелометрический, электрохемилюминисцентный, ИФА, мультиплексная технология xMAP на анализаторе Bio-Plex array system (определение концентрации в динамике 27 цитокинов), дана их подробная характеристика. При статистической обработке данных применялся

параметрический, непараметрический, корреляционный и регрессионный анализ.

При этом в главе «Материалы и методы исследования» имеются некоторые неточности:

1. В разделе «2.1 Дизайн исследования» в критериях включения пациентов в исследования указывается высокая активность заболевания и приводится индекс активности SDAI ≥ 11, что соответствует умеренной или высокой активности РА.

2. В разделе «2.4 Клинические методы исследования» описывается, что эффективнос терапии РА оценивалась по критериям EULAR на основание динамики значений индекса DAS 28, а в разделе «2.2 Терапия в рамках исследования» утверждается, что эффективность лечения осуществлялась на основании динамики индекса SDAI.

3. В разделе «2.5 Лабораторные методы исследования» в таблице №7 «Нормы иммунологических показателей» отсутствуют референсные значения ФНО-α, исследование которого проводилось в работе.

Третья глава «Результаты собственных исследований» посвящена описанию полученных результатов. Анализируется клиническая эффективность терапии РА, динамика суставных проявлений и болевого синдрома, функционального состояния, индексов активности, а также динамика острофазовых показателей, аутоантител, цитокинов.

При выполнении работы получены интересные результаты, так, показано, что применение интенсивной терапии в дебюте РА позволяет достичь ремиссии у 44%, низкой активности - у 34% больных через 1 год. Через 6 лет ремиссия заболевания сохранялась у почти 8%, низкая активность у 21%, у 7% больных удалось отменить терапию при достижении ремиссии, продолжали БПВП – 36% больных, у 7,5% больных был опыт применения 3 и более ГИБП.

Вероятность достижения ремиссии/низкой активности заболевания через 6 лет ассоциировалась с исходно более высокой воспалительной

активностью РА (ЧБС>10, ЧПС>10, DAS28 СОЭ>3,1, SDAI>11, CDAI>10, ММП-3>20нг/мл).

В главе «Результаты собственных исследований» выявлены некоторые неточности:

В разделе «3.1.1. Терапия больных в исследовании» рисунок 6 «Назначенные ГИБП и ингибиторы янус-киназ у пациентов с РА» указаны препараты тофацитиниб и барицитиниб, которые не были описаны в разделе «2.2. Терапия в рамках исследования»

Имеются замечания к оформлению раздела:

1. Не унифицировано количество знаков после запятой в таблицах.
2. Не унифицирован символ примечание $ в виде надстрочного шрифта.

Четвертая глава «Обсуждение полученных результатов» содержится обобщение и итог результатов исследования. Автор обосновывает и систематизирует наиболее значимые результаты своей диссертационной работы и сравнивает их с данными, полученными другими авторами.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы сформулированы логично, обоснованы, соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло. Однако в тексте работы имеются опечатки и неточности, которые приведены выше.

Возникают и отдельные вопросы:

1. Были ли у включенных в исследование больных РА инфекционные осложнения при динамическом наблюдении? Какое влияние они оказывали на показатели цитокинового профиля и дальнейший выбор лекарственной терапии через 3 и 6 месяцев лечения?
2. Учитывалось ли влияние инфекции COVID-19 на клинические и лабораторные показатели больных РА через 6 лет наблюдения (2020-2021гг)?

3. Учитывая более высокий уровень ИЛ-9 у больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания через 48 недель от начала терапии, какой препарат Вы бы им рекомендовали для интенсификации терапии?

Заключение

Диссертация Рыбаковой Валерии Владимировны на тему «Отдаленные результаты терапии раннего ревматоидного артрита по данным реальной клинической практики», является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне, и имеет важное значение для развития современной ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для защиты.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости полученных результатов диссертационная работа Рыбаковой Валерии Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. N°842 (с изменениями, утвержденным в постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017г №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018г №1168, от 20.03.2021г №426, от 11.09.2021г №1539, от 26.09.2022г «1690, от 26.01.2023г №101, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024г №62 21.04.2016 N°335, от 02.08.2016 N°748, от 29.05.2017 N°650, от 28.08.2017 N°1024, от 01.10.2018 N°1168, от 20/03/2021 г. N°426, от 26.09.2022 г. N°1690, от 26.01.2023 г. N°101, от 18.03.2023 г. N°415) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.27 – Ревматология.

Официальный оппонент:
кандидат медицинских наук (шифр специальности - 14.00.39—ревматология, 14.00.46 клиническая лабораторная диагностика), доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

_____Лапкина Наталья Александровна

«19» августа 2024 г.

Подпись кандидата медицинских наук, доцента
Лапкиной Натальи Александровны заверяю:

Ученый секретарь совета
д.м.н., профессор И.М.Мельникова

«29» августа 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5.
Контактный телефон: (4852)30-56-41; адрес эл.почты: rector@ysmu.ru, адрес официального сайта организации http://ysmu.ru/ru