

«Утверждаю»

Директор ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой

Д.М.И. профессор, академик РАН

Насонов Е. Л.



11.02.2016

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация «Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом» выполнена в лаборатории по изучению роли инфекций при ревматических заболеваниях» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Наумцева М.С. в 2010 г. окончила лечебный факультет Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «лечебное дело».

В 2015 г. окончила очную аспирантуру по специальности «ревматология» на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2015г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой".

Научный руководитель: Белов Борис Сергеевич, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории по изучению роли инфекций при ревматических заболеваниях Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Наумцевой Марины Сергеевны «Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом» выполнена по проблеме «Ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» тема № 351 «Рациональная фармакотерапия и профилактика коморбидных инфекций при ревматических заболеваниях» (государственный регистрационный номер: 01201180905). Получено одобрение локального Комитета по этике в отношении возможности проведения исследования по теме «Исследование эффективности и переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом» (протокол № 27 от 01 ноября 2012 г.).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

В работе представлены результаты обследования 110 человек, из них 81 женщина (73,6%) и 29 мужчин (26,4%) в возрасте от 23 до 76 лет, в том числе 79 больных РА, а также 31 испытуемый без системных воспалительных ревматических заболеваний (КГ).

В группе больных РА преобладали лица женского пола, среднего возраста, с длительностью заболевания более трех лет и умеренной воспалительной активностью (среднее значение DAS 28 = 4,32). 52 пациента получали терапию М), 14 — ЛЕФ, 13 — иФНО- α +МТ. Из 52 пациентов с РА, находившихся на терапии МТ, 42 (80 %) получали его подкожно, 10 (20 %) — per os. У 18 пациентов (35 %) терапия МТ была инициирована одновременно с вакцинацией, 34 (65 %) получали МТ ранее. Средняя доза МТ в группе пациентов с РА составила $17 \pm 0,63$ мг в неделю ($M \pm \sigma$), доза ЛЕФ — 20 мг в сутки. Среди пациентов РА, находящихся на комбинированной терапии иФНО- α + МТ, инфликсимаб получал один пациент (доза препарата 200 мг один раз в восемь недель), цертолизумаб пэгол — два пациента (доза препарата 200 мг один раз в две недели), адалимумаб — девять пациентов (доза препарата 40 мг один раз в две недели), а также этанерцепт — один больной (доза препарата 50 мг один раз в две недели). Средняя доза МТ у данной группы пациентов составила $21,1 \pm 0,99$ мг в неделю ($M \pm \sigma$). Доза ГК в пересчете на преднизолон в целом составила $9,01 \pm 0,37$ мг в сутки ($M \pm \sigma$), в группе пациентов, находившихся на терапии МТ — $8 \pm 0,44$ мг в сутки ($M \pm \sigma$), на терапии ЛЕФ — $10,8 \pm 1,01$ мг в сутки ($M \pm \sigma$).

Также в исследование включен 31 испытуемый контрольной группы, из них 23 женщины (74 %) и восемь мужчин (26 %). Возраст испытуемых

варьировал от 23 до 69 лет (в среднем $47,93 \pm 16,47$ лет). Каждое лицо контрольной группы имело ≥ 2 случаев инфекции нижних ДП в анамнезе.

В работе показана достаточная иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, получающих лечение БПВП (МТ, ЛЕФ), комбинированную терапию (иФНО- α + МТ), а также ГК. У больных РА концентрации АТ, по сравнению с исходными показателями, значимо повышались ко II визиту, достигали максимума на III визите и несколько снижались к 12 месяцам наблюдения. У лиц из КГ прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА абсолютные значения уровней АТ были несколько ниже, чем в КГ, однако значимых различий не получено. Применение МТ, ЛЕФ и комбинированной терапии (иФНО- α + МТ) значимо не влияет на постиммунизационный ответ у больных РА. Частота «ответчиков» на вакцину к годовому сроку наблюдения составила 61, 65 и 70 % соответственно.

Выявлены факторы риска негативного ответа на проведенную вакцинацию у больных РА. Количество больных РА с позитивным иммунным ответом на вакцину (в два и более раза) к 12 месяцам наблюдения («ответчики») составило 44 человека, без такового («неответчики») — 28 человек. С целью определения факторов риска недостаточного ответа на вакцину был проведен моновариантный анализ по 21 признаку с расчетом ОШ, а также 95 %-го ДИ. Значимыми факторами риска неполного «ответа» на вакцину оказались факт негативного ответа при II визите (ОШ — 5,467, 95 % ДИ — 1,307–22,856) и III визите (ОШ — 4,487, 95 % ДИ — 1,581–12,736).

Подтверждена безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, получающих различную терапию. Оценку безопасности вакцинации проводили у 110 испытуемых, включенных в исследование. Бессимптомный вакцинальный процесс наблюдался у 72 человек (65 %). У 33 пациентов (30 %) отмечена боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у пяти субфебрилитет (5 %). Указанные реакции по причине их типичности расценены как имеющие непосредственную связь с вакцинацией и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер. Данные реакции не имели определенных ассоциаций с проводимой терапией и не требовали изменения схем лечения РА. При сравнении переносимости вакцинации у пациентов с РА и лиц из КГ значимых различий не обнаружено

Также продемонстрировано отсутствие негативного влияния вакцинации на активность РА, показана возможность вакцинации на фоне активного воспалительного процесса при РА. Индекс DAS 28 претерпел значимое снижение у больных РА (4,32 и 3,31 при I и IV визитах соответственно, $p < 0,001$). Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых

аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали. Таким образом, вакцинация не оказывала негативного влияния на активность РА и не инициировала возникновение каких-либо новых аутоиммунных заболеваний.

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы обусловлена достаточным клиническим материалом, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, тщательным анализом полученных данных с применением современных методов статистической обработки.

Конкретное участие автора в получении научных результатов.

Автором проанализированы данные научной литературы по исследуемой проблеме, совместно с научным руководителем сформулированы цели и задачи исследования и выбраны оптимальные методы исследования. Разработана индивидуальная карта, заполняемая на каждого больного. В соответствии с поставленными задачами проведен отбор, вакцинация 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной каждого пациента, а также обследование пациентов на протяжении срока наблюдения. Диссертантом подробно изучены основные принципы проведения вакцинации, освоены современные иммунологические методы определения АТ в сыворотке крови. Создана и заполнена электронная база для хранения и использования данных, самостоятельно проведена статистическая обработка материала. Полученные данные были обобщены, проанализированы, обсуждены, представлены в публикациях и сопоставлены с результатами других научных исследований. На основании результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, которые внедрены в практику.

Научная новизна исследования.

В работе, выполненной на большой когорте больных РА в возрасте от 23 до 76 лет, впервые в России показана достаточная иммуногенность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, получающих лечение БПВП (МТ, ЛЕФ), комбинированную терапию (иФНО- α + МТ), а также ГК. Выявлены факторы риска негативного ответа на проведенную вакцинацию у больных РА, подтверждена безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА, получающих различную терапию. Также продемонстрировано отсутствие негативного влияния вакцинации на активность РА, показана возможность вакцинации на фоне активного воспалительного процесса при РА.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования продемонстрированы достаточная иммуногенность и безопасность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА, находящихся на терапии БПВП, ГК, а также ГИБП в сравнении с контрольной группой. Выявлены предикторы неэффективности проводимой вакцинации. Полученные результаты будут способствовать активному внедрению вакцинопрофилактики инфекций ДП у больных РА в широкую клиническую практику, что позволит оптимизировать тактику лечения основного заболевания у этих пациентов.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты работы внедрены в лечебную работу клинических отделений Научно-исследовательского института ревматологии имени В. А. Насоновой, используются для чтения лекций, а также практических занятий для врачей.

Апробация работы

Материалы диссертации представлены на следующих российских и международных конференциях: X Всероссийской школе ревматологов (Москва, 2013), Научно-образовательной терапевтической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (Петрозаводск, 2013), VI Съезде ревматологов России (Москва, 2013), IX Всероссийской школе ревматологов им. академика В. А. Насоновой «Ревматология в XXI веке — лечение до достижения цели», (Москва, 2014), II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Ревматология — от прошлого к будущему» (Челябинск, 2014), XIV Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 2014), Ежегодной научно-практической конференции Научно-исследовательского института ревматологии им. В. А. Насоновой «Коморбидность при ревматических заболеваниях» (Москва, 2014), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии в клинической практике» (Омск, 2014), на заседании ревматологической секции Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 2014), Школе «Современные аспекты клинической иммунологии в ревматологии» (Москва, 2015), Межрегиональной конференции для ревматологов Центрального федерального округа (Иваново, 2015), Областной конференции ревматологов (Тула, 2015), VII Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2015), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии» (Ростов-на-Дону, 2015), XII Ежегодной научно-практической конференции врачей Москвы и Московской

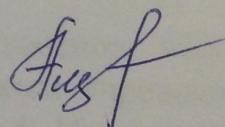
области с международным участием «Проблемы современной ревматологии» (Москва, 2015), Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 2015), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Италия, Рим, 2015), Ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Терапия ревматических заболеваний: проблемы эффективности и безопасности» (Москва, 2015).

По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация «Оценка иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом» Наумцевой Марины Сергеевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология. Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой". На заседании присутствовало 33 человека из 39 членов учёного совета. Результаты голосования: "за" - 33 человека, "против" - нет, "воздержалось" нет, протокол № 17 от 15 сентября 2015 г.

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,

доктор медицинских наук



В.Н. Амирджанова