

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Ершовой Ольги Борисовны на диссертацию Коваленко Полины
Сергеевны «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на
костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в
постменопаузе», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 –
ревматология**

Актуальность темы диссертации

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризуется развитием хронического эрозивного артрита и системным воспалительным поражением внутренних органов. РА - самое распространенное заболевание среди хронических аутоиммунных заболеваний суставов. Установлено, что периартикулярный остеопороз (ОП) при РА является одним из наиболее ранних рентгенологических проявлений заболевания, в то время как генерализованный ОП присоединяется на более поздних стадиях болезни. Причиной развития и прогрессирования генерализованного ОП при РА могут быть как «общепопуляционные» факторы, так и факторы, собственно, связанные с самой болезнью (воспалительная активность и длительность болезни, снижение физической активности и малоподвижный образ жизни больных, прием ГК и другое). Установлено, что снижение минеральной плотности кости (МПК) осевого и периферического скелета при РА чаще приводит к возникновению переломов, чем в популяции и, как следствие, к снижению

качества жизни и инвалидизации больных РА. Проводимая базисная антиревматическая терапия направлена на подавление активности заболевания, но, как показывают многочисленные исследования, не способна предотвратить прогрессирование вторичного ОП. Поэтому, своевременное назначение антиостеопоротических препаратов может быть направлено не только на стабилизацию МПК, но и на замедление локальной и генерализованной резорбции костной ткани, а значит, возможно, на уменьшение скорости прогрессирования эрозий. Однако антирезорбтивные антиостеопоротические препараты имеют разный механизм действия, и их эффект на костную ткань при ревматоидном артрите требует отдельного изучения.

В диссертационной работе Коваленко П.С. изучено влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на состояние костной ткани у женщин в постменопаузе, страдающих РА с установленным диагнозом ОП. Международный опыт применения моноклональных антител к RANK-лиганду при лечении снижения МПК у больных РА (единичные работы) показал, что данный способ лечения способен не только стабилизировать и увеличить МПК больных РА, но и затормозить эрозивный процесс в кистях и стопах. Опыт применения препарата при РА в нашей стране до настоящего времени отсутствовал. Следует отметить, что интерес к сигнальной системе RANK/RANKL/OPG и, непосредственно, RANK-лиганду в последние годы чрезвычайно велик. Связано это с тем, что лиганд обеспечивает созревание и дифференцировку остеокластов, активность которых рассматривается как основной патогенетический фактор ОП. Значительный научно-практический интерес представляет изучение ответа на терапию моноклональными антителами к RANKL-лиганду (препарат деносумаб) с учетом большого числа параметров: исходные значения МПК, прием глюкокортикоидов (ГК), активность РА, возраст начала заболевания и длительность болезни и др. В связи с этим,

представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук работа Коваленко П.С., несомненно, является интересной, важной и актуальной, как с научной, так и практической точки зрения.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна.

Основные положения работы, представленные автором, отличаются своей новизной. Впервые в России на основании комплексного изучения проанализировано применение моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП. Автору удалось всесторонне изучить, обобщить и систематизировать факторы, оказывающие влияние на эффект терапии. По результатам исследования сформулированы и представлены рекомендации по использованию деносумаба при лечении ОП у женщин в постменопаузе, страдающих РА. Таким образом, очевидна практическая и научная значимость данной диссертационной работы.

Все результаты диссертации Коваленко П.С., положения и выводы научно обоснованы и соответствуют области исследования «ревматология». Получено доказательство положительного влияния деносумаба на МПК различных отделов скелета, независимо от приема ГК; отмечено замедление прогрессирования числа эрозий и индекса деформаций позвонков, выявлены показатели, влияющие на ответ (негативный или позитивный) на терапию.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том полученном положении, что включение моноклональных антител к RANK-лиганду в терапию ОП при РА у женщин в постменопаузе позволяет предотвратить не только потерю МПК осевого и

периферического отделов скелета (в том числе на фоне приема ГК), но и позволяет стабилизировать процесс деструкции, а у пациентов, не принимавших ГК, в том числе замедлить развитие эрозий в мелких суставах кистей и стоп. Автором также показано, что терапия деносумабом сопровождается стабилизацией индекса деформаций позвонков, уменьшением боли в спине, отсутствием неблагоприятных реакций, потребовавших коррекции терапии. Автором не отмечено значимого влияния моноклональных антител к RANK-лиганду на активность РА и качество жизни больных. Автор рекомендует использование деносумаба в комплексной терапии женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП вне зависимости от характера противовоспалительной терапии.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется чёткой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (69 пациенток с ревматоидным артритом), длительностью проспективного наблюдения, применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов, которые сопоставлены с данными других авторов, критически осмыслены и обсуждены.

При анализе собственных результатов применялись современные статистические методы обработки, что также позволяет не сомневаться в обоснованности выводов и практических рекомендаций.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику.

Значимость результатов диссертационного исследования Коваленко П.С. «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» для развития ревматологии заключается в том, что впервые получены

данные о положительном влиянии новой антирезорбтивной терапии - моноклональных антител к RANK-лиганду – на МПК, замедление прогрессирования эрозий в мелких суставах кистей и стоп и деформаций позвонков, а также безопасности такой терапии при РА и ОП у женщин в постменопаузе. Исследование МПК через 12 месяцев показало достоверное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра и тенденцию к увеличению в проксимальном отделе предплечья. Позитивный ответ на терапию деносумабом был отмечен у большинства (89%) больных. Выделены наиболее значимые факторы, влияющие как на негативный, так и на позитивный ответ («ответчики» и «неответчики») на терапию.

За период наблюдения не отмечено развитие нетравматических переломов и прогрессирование деформаций позвонков. Имело место снижение выраженности боли в спине.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению в клиническую практику терапевтов, ревматологов и травматологов - ортопедов.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати.

Результаты проведенного исследования освещены в 14 печатных работах, доложены и обсуждены на основных научно-практических конференциях и съездах, посвященных проблемам ревматологии. Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Оценка содержания работы.

Диссертация представлена в традиционном стиле. Работа изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением клинической характеристики пациентов,

используемых методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 107 источников. Диссертация содержит 59 таблиц и 19 рисунков.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи работы сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается. Автор анализирует в основном те источники литературы, которые имеют непосредственное отношение к цели и задачам работы, что свидетельствует о глубоком знании автором предмета исследования. В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика больных, включенных в исследование, определены критерии «включения и не включения» в исследование, представлены лабораторные методы обследования, включавшие оценку как стандартных, так и остеоиммунологических показателей. Описан комплекс обязательных инструментальных (рентгеновских) методов обследования и оценки, включавший: стандартную рентгенографию кистей и стоп, грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья. Описание статистического инструментария достаточно полно и ясно. Оно свидетельствует о широте спектра используемых методов и их адекватности поставленным задачам. В главе, посвященной собственным результатам исследования последовательно, в полном объеме сформулированы ответы на поставленные вопросы.

Большой объем материала, проспективный характер и достаточная длительность наблюдения, использование современных инструментальных методов диагностики, подробная статистическая обработка результатов

позволили автору выполнить поставленные задачи. На основании детального клинико-инструментального и статистического анализа получены новые факты, представляющие большое значение в теоретическом и практическом плане. Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с данными литературы. Приведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично. Выводы хорошо обоснованы, гармонично вытекают из поставленной цели и задач исследования, полностью соответствуют полученным данным. Полученные результаты позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

Основные положения диссертации неоднократно докладывались на ревматологических конгрессах, симпозиумах, съездах, проводимых в России и в Европе. Содержание автореферата и печатных работ полностью отражает все основные положения диссертации. Результаты работы внедрены и применяются в научно-педагогической работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Заключение.

Диссертация Коваленко Полины Сергеевны на тему «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченной научно-квалификационной работой. В исследовании впервые в России проанализировано влияние моноклональных антител к RANK-лиганду (деносумаб) на показатели МПК осевого и периферического скелета и эрозивно-деструктивные изменения в кистях и стопах, деформации

позвонков у женщин в постменопаузе с ОП и РА, в том числе, с учетом характера противовоспалительной терапии, клинико-лабораторных показателей. Получено доказательство положительного влияния изучаемой терапии на увеличение МПК при длительной (в течение 2-х лет) терапии, что выражалось в пролонгировании эффекта. Продемонстрирован положительный эффект терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду в группе больных, получавших ГК. Отмечена стабилизация роста числа эрозий у большинства больных.

Таким образом, автором разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение современной ревматологии, а внедрение результатов исследования вносит значительный вклад в ее развитие.

В процессе прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. По результатам диссертационной работы выявлен значительный разброс в динамике МПК при лечении деносумабом. Частично отрицательную динамику Вы объясняете приемом ГК и длительностью их использования, хотя в целом положительный ответ МПК на деносумаб не зависел от использования ГК. А были ли обнаружены факторы, обусловившие столь значительное повышение МПК за год: до 19,6% в позвоночнике, до 21,7% в шейке бедра и до 30,4% в предплечье?
2. При изучении динамики маркеров костного метаболизма, в таблице 41 представлено, что уровень СТХ I (Cross Laps) в группе «неответчиков» через 6 и 9 практически без динамики, а через 12 месяцев значительно выше, чем исходный показатель. В группе «ответчиков» показано значительное снижение данного показателя через 3 и 9 месяцев и возврат СТХ I через год на начальный уровень. Как можно объяснить такое различие в динамике антирезорбтивной активности деносумаба

внутри данных групп, какие факторы могли повлиять на увеличение СТХ I в группе «неответчиков» в 2,8 раза через 12 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем?

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Коваленко П.С. «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, 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».

Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель главного врача
по лечебной работе
государственного автономного
учреждения здравоохранения
Ярославской области «Клиническая больница
скорой медицинской помощи
имени Н.В. Соловьева»

Ершова О.Б.

15 августа 2016 года.



*Подпись Ершовой О.Б.
удостоверено.*

*Начальник отдела кадров.
Бондаренко Н.А.*

15.08.2016г.