

## ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Л.Я. Рожинской на диссертацию Коваленко П.С.  
«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 исследования

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным заболеванием среди других хронических аутоиммунных воспалительных ревматических болезней. При РА системное воспаление сопровождается развитием эрозивного процесса в кистях и стопах, локальной и генерализованной потерей костной ткани, развитием вторичного остеопороза (ОП). Возникновение и прогрессирование ОП при РА связано не только с системным воспалением, но и с длительным приемом глюкокортикоидов (ГК), назначение которых оправдано при тяжелом течении заболевания и отсутствии эффекта базисной терапии. Однако, ОП может стать причиной переломов костей осевого и периферического скелета, дополнительным фактором снижения качества жизни и инвалидизации больных РА. Активная базисная антиревматическая терапия способна эффективно подавлять системное воспаление, существенно сдерживать прогрессирование болезни, а своевременно назначенная антиостеопоротическая терапия современными препаратами способна контролировать потерю костной ткани, увеличивать минеральную плотность кости (МПК) и предотвращать возникновение переломов.

В последние годы установлена основополагающая роль сигнальной системы RANK/RANKL/OPG и, непосредственно, RANK-лиганда в созревании и дифференцировке остеокластов, активность которых рассматривается как основной патогенетический фактор ОП и эрозивных изменений при РА. Синтезировано лекарственное средство - моноклональные

антитела к RANK-лиганду (деносумаб), которое зарегистрировано и достаточно широко используется при лечении постменопаузального ОП, при лечении потери костной массы, вызванной гормондепривационной терапией при раке предстательной железы у мужчин или терапией ингибиторами ароматазы при раке молочной железы у женщин. В единичных исследованиях, проведенных за рубежом на популяции больных РА и ОП, говорится о возможности с помощью деносумаба тормозить эрозивный процесс в кистях и стопах, предупреждать потерю МПК. Однако для разработки обоснованных рекомендаций по назначению соответствующей антирезорбтивной терапии необходимы дополнительные исследования. Поэтому выбранная автором тема диссертационной работы является актуальной.

В настоящей работе автор поставил цель изучить влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на состояние костной ткани у женщин в постменопаузе, страдающих РА с установленным диагнозом ОП.

#### **Новизна исследования**

Впервые в Российской Федерации на основании комплексного изучения, с учетом характера проводимой противовоспалительной терапии проведен анализ применения моноклональных антител к RANKL (деносумаб) на костную ткань женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП. Дана оценка, в том числе, длительной (в течение двух лет), терапии препаратом, проанализированы и систематизированы факторы, потенциально способные повлиять на эффект терапии препаратом. Результаты исследования позволили сформулировать рекомендации по использованию деносумаба при лечении ОП у женщин в постменопаузе, страдающих РА.

#### **Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертация Коваленко П.С. изложена на 133 страницах, содержит 59 таблиц и 19 рисунков, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных данных, обсуждение), выводов,

практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 12 отечественных и 95 зарубежных источников.

Во введении работы обосновывается актуальность исследования, формулируется научная новизна и практическая значимость работы, определяется цель и задачи исследования, описывается структура работы, ее апробация и положения, выносимые на защиту.

В первой главе содержится достаточной полный критический обзор литературы, информация о результатах исследований, посвященных роли системы RANK/RANKL/OPG в ремоделировании кости (в том числе при РА), влиянию моноклональных антител к RANKL на костную ткань (МПК различных участков скелета и эрозивный процесс в кистях и стопах). Кратко изложена роль и влияние на костную ткань провоспалительных цитокинов, биологической и антирезорбтивной терапии, используемой при РА. В обзоре литературы представлены современные данные, отражающие недостаточность и разнородность работ, посвященных изучаемому вопросу, что свидетельствует об актуальности, представленной к защите работы.

Вторая глава посвящена клинической характеристике материала исследования, методам лабораторного и инструментального, прежде всего, рентгенологического обследования. Клиническое обследование включало методики, принятые в ревматологии для оценки активности заболевания, качества жизни и функциональной способности пациентов. Лабораторные методы обследования проводились унифицированными методами в лаборатории ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Помимо клинического и расширенного биохимического обследования, были определены концентрации таких маркеров костного метаболизма как, СТХ-1, остеокальцин, sRANKL, ВАР, остеопротегерин, ИЛ-6. Всем больным была проведена рентгенография кистей и стоп в динамике с оценкой прогрессирования эрозий и суставной деструкции, рентгеноморфометрия грудного и поясничного отделов позвоночника, рентгеновская денситометрия с определением МПК в осевом и периферическом отделах скелета.

Анализ полученных результатов проведен тщательно, использованы корректные методы статистической обработки данных (Statistica 6.0).

В третьей главе, которая является основной клинической главой диссертационной работы, представлены полученные автором результаты терапии деносумабом больных РА с ОП. Из вошедших в исследование 69 пациенток, 66 завершили его, получив за 12 месяцев наблюдения 2 инъекции деносумаба по 60 мг. 27 пациенток продолжили терапию еще в течение года, получив, таким образом, 4 инъекции препарата.

Как уже было отмечено, впервые в России на основании комплексного изучения проведен анализ длительного применения моноклональных антител к RANK-лиганду (деносумаб) на костную ткань у женщин в постменопаузе с ОП, страдающих РА. Так, 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. Проанализированы и систематизированы факторы, потенциально способные повлиять на ответ на терапию деносумабом. Пролонгация терапии деносумабом показала существенное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе предплечья.

Важным фрагментом работы явилось изучение влияния терапии деносумабом на эрозивный и деструктивный процесс при РА. Индивидуальный анализ рентгенограмм кистей и стоп показал, что при присоединении терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду к традиционной терапии РА у большинства пациентов отмечалась стабилизация эрозивного процесса: за первый год увеличение счета эрозий было отмечено лишь у 5 пациентов, за второй год – у одного больного, увеличение счета числа сужения суставной щели отмечено всего у 2 пациентов за первый год и у 2 – за второй год терапии. Рост числа эрозий отмечен преимущественно в группе больных, получавших ГК.

За период наблюдения не отмечено возникновение не травматических переломов и прогрессирование деформаций позвонков. Отмечено снижение выраженности боли в спине.

В обсуждении автор достаточно убедительно обосновывает основные положения диссертации, подробно анализируя полученные результаты и сопоставляя их с данными зарубежной литературы. Заключение полностью отражает содержание работы, а выводы раскрывают цель и задачи исследования.

Анализируемый материал достаточен для получения достоверных данных, а избранные методы исследования современны, соответствуют поставленным задачам, что позволило автору обоснованно сформулировать выводы и практические рекомендации.

Таким образом, диссертационная работа Коваленко П.С. выполнена на современном научно-методическом уровне. Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертации, базируются на результатах диагностических и клинических исследований. Методически правильный подход к изучению проблемы, четкое формулирование цели и задач исследования, число больных РА, включенных в исследование достаточны для решения поставленных задач и научных обобщений. Использование современных методик, статистическая обработка данных, глубокий анализ полученных результатов подтверждают достоверность исследований, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Результаты работы были многократно доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях, в том числе с международным участием. Результаты исследования внедрены в практическую работу клиники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, материалы диссертации используются при проведении семинаров, и практических занятий для практических врачей.

**Практическая значимость** выполненной диссертационной работы П.С. Коваленко заключается в том, что включение моноклональных антител к

RANKL (деносуаб) в терапию ОП при РА у женщин в постменопаузе позволяет предотвратить потерю МПК осевого и периферического отделов скелета, в том числе на фоне приема ГК. Автором убедительно показано, что терапия деносуабом позволяет стабилизировать процесс деструкции (сужение суставных щелей), а у пациентов, не принимавших ГК, в том числе, замедлить развитие эрозий в мелких суставах кистей и стоп. По данным автора, длительная терапия деносуабом сопровождается стабилизацией индекса деформаций позвонков, уменьшением боли в спине, отсутствием неблагоприятных реакций, потребовавших коррекции терапии. Автором не отмечено значимого влияния данной терапии на активность РА и качество жизни больных. Моноклональные антитела к RANKL (деносуаб) следует использовать в комплексной терапии РА для лечения ОП у женщин в постменопаузе, страдающих РА.

По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Автореферат достаточно полно отражает основные результаты исследования, а также положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации.

При знакомстве с работой П.С. Коваленко возникли некоторые вопросы, по которым хотелось бы получить разъяснения, что не снижает ценность и качество проведенной работы

1. Какие критерии динамики МПК в позвонках, бедре и ДОП положены в основу разделения пациентов на группу «ответчиков» и «неответчиков», поскольку в обсуждении отмечено, что у пациентов не было снижения МПК более 4%, а в рекомендациях экспертного совета IOF от 2012 г. неэффективность терапии устанавливается на цифрах 5% для позвонков и 4% для бедренной кости
2. Каков % снижения СТх от исходного был через 3 мес. терапии у «ответчиков» и «неответчиков»

3. Как можно объяснить динамику МПК в шейке бедра через 24 мес. лечения (прирост +1,7% за 12 мес. и снижение МПК за последующие 12 мес. на 1,6%)
4. Как объяснить тот факт, что среди «ответчиков» на терапию был значимо больше % РФ-позитивных пациентов
5. Чем принципиально отличаются Ваши результаты и что нового в Вашем исследовании в сравнении с контролируемым исследованием Cohen and Dore (2008), включившем в себя 218 пациентов с РА, из которых 75 получали плацебо

### **Заключение**

Диссертация Коваленко П.С. «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» является законченной квалификационной научной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, связанной с комплексным изучением влияния терапии моноклональными антителами к RANKL на костную ткань женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП. Результаты работы имеют существенное значение для ревматологов, поскольку направлены на совершенствование терапии РА и ОП, профилактику локальной и генерализованной потери костной ткани, предупреждение возникновения переломов, улучшение качества жизни этой сложной категории больных. Присоединение к традиционной терапии РА моноклональных антител к RANKL может способствовать замедлению роста

числа эрозий в суставах кистей и стоп, деформаций позвонков, уменьшению выраженности боли в спине, увеличению МПК. Моноклональные антитела к RANKL могут рассматриваться в качестве терапии первой линии при лечении ОП у женщин в постменопаузе с РА. Отсутствие противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости компонентов препарата и гипокальциемии, дает возможность для его широкого применения.

Работа П.С. Коваленко соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, а автор, Коваленко П. С. достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 -ревматология.

Главный научный сотрудник  
отделения нейроэндокринологии  
и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России  
докт.мед.наук, проф.

Л.Я. Рожинская

Подпись Л.Я. Рожинской заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБУ «Эндокринологический научный центр»  
Минздрава России, д.м.н.



Л.К. Дзеранова

01 сентября 2016 г.