

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Доктор биологических наук Д.В. Ребриков



Сергей Федоров

2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Коваленко Полины Сергеевны на тему «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - ревматология

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов. При РА периартикулярный остеопороз (ОП) является одним из наиболее ранних рентгенологических проявлений заболевания, а краевые эрозии кости и околоуставной ОП (типичные признаки РА) появляются позже и являются проявлением локальной потери костной ткани. Исход данного

процесса — развитие деструктивно-дегенеративных изменений суставов, приводящих к их функциональной недостаточности и снижению качества жизни больных.

Генерализованный ОП присоединяется на более поздних этапах болезни. Причинами его возникновения являются течение аутоиммунного заболевания (хроническое воспаление, снижение физической активности), терапия глюкокортикоидами (ГК), сопутствующие заболевания, общепринятые популяционные факторы и многое другое.

Общепризнано, что патологические изменения в костной ткани при РА, такие как краевые костные эрозии, околосуставной ОП и генерализованная потеря костной ткани, которая сопровождается снижением минеральной плотности кости МПК и повышением риска возникновения переломов, являются следствием хронического воспаления. Вторичный ОП при РА — следствие генерализованной потери костной ткани, снижение качества кости и ее плотности.

Оба типа потери костной ткани: локальная и генерализованная — связаны с действием провоспалительных цитокинов и остеокластов (ОК), а также активацией сигнального пути RANKL, который является ключевым фактором, запускающим костную деструкцию при РА.

В диссертационной работе Коваленко П.С. поставлена цель изучить влияние терапии моноклональными антителами к RANK-лиганду (антирезорбтивный препарат деносуаб) на состояние костной ткани у женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП. Следует отметить, что единичные исследования, проведенные в мире, посвящены изучению возможности контролировать с помощью деносуаба эрозивно-деструктивный процесс в мелких суставах кистей и стоп у больных РА. Большинство из этих работ были проведены среди пациентов с нормальной или сниженной МПК (остеопения),

но не с ОП. В связи с этим, выбранная автором тема диссертационной работы является актуальной и значимой.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Научная и практическая ценность диссертации Коваленко П.С. состоит в том, что впервые в России на основании комплексного изучения проведен анализ применения моноклональных антител к RANKL (деносумаб) на костную ткань женщин в постменопаузе, страдающих РА и ОП, в том числе с учетом характера противовоспалительной терапии, клинико-лабораторных показателей. Получено доказательство положительного влияния терапии деносумабом в виде увеличения МПК у большинства больных в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, стабилизации этого показателя в области предплечья через 12 месяцев. Проанализированы и систематизированы факторы, потенциально способные повлиять на эффект терапии препаратом.

В работе установлено, что терапия моноклональными антителами к RANKL при РА эффективна в отношении увеличения МПК вне зависимости от приема ГК.

Автор дал оценку и представил результаты длительной (в течение двух лет) терапии деносумабом, при этом отмечено продолжающееся увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, в предплечье и в целом по бедру. Убедительно продемонстрировано, что присоединение терапии моноклональными антителами к RANKL к традиционной терапии РА у подавляющего большинства больных как через 12, так и через 24 месяца (87,9 и 77,8% соответственно) сопровождается отсутствием роста числа эрозий.

Результаты исследования позволили автору сформулировать рекомендации по использованию деносумаба при лечении ОП у женщин в постменопаузе, страдающих РА.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что проведенное исследование позволило установить, что включение моноклональных антител к RANKL (деносумаб) 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, стабилизировать процесс деструкции (сужение суставных щелей), а у пациентов, не принимавших ГК, в том числе замедлить развитие эрозий в мелких суставах кистей и стоп. Длительная терапия деносумабом сопровождалась стабилизацией индекса деформаций позвонков, уменьшением боли в спине, отсутствием неблагоприятных реакций, потребовавших коррекции терапии. Даны рекомендации о применении деносумаба для лечения ОП у женщин в постменопаузе, страдающих РА.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется чёткой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, большим объемом клинического материала (69 пациентов с ревматоидным артритом и остеопорозом), применением современных методов корректной статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов.

В проспективном исследовании проведено тщательное динамическое всестороннее унифицированное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных. На каждого больного была заполнена специально разработанная индивидуальная клиническая карта, включавшая в себя клинико-рентгенологические и анамнестические данные, описание клинических проявлений болезни и сопутствующих заболеваний, опросник НАQ, что позволило в полной мере решить все поставленные задачи.

Выводы диссертации научно обоснованы, четко сформулированы в соответствии с поставленными задачами, логично вытекают из результатов работы и отражают основные ее положения. Практические рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику. Автореферат правильно и всесторонне дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

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

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость полученных Коваленко П.С. результатов диссертационного исследования «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» для развития ревматологии заключается в том, что впервые в России получены данные о влиянии терапии деносумабом на костную ткань женщин с ОП и РА. Доказано, что терапия моноклональными антителами к RANK-лиганду способствует увеличению МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, стабилизации этого показателя в области предплечья через 12 месяцев терапии. Автором проанализированы и выделены наиболее значимые факторы, потенциально способные повлиять на эффект терапии.

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.

Моноклональные антитела к RANKL могут рассматриваться в качестве терапии первой линии при лечении ОП у женщин в постменопаузе страдающих РА. Отсутствие противопоказаний, кроме индивидуальной непереносимости компонентов препарата и гипокальциемии, дает возможность его широкого применения.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты работы, проведенной в рамках темы № 344 «Остеопороз при РА: диагностика, факторы риска, переломы, лечение» (государственный регистрационный номер: 01201154067) внедрены и используются в клинике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». На основании результатов, полученных в ходе выполнения работы, было показано, что присоединение к традиционной терапии РА моноклональных антител к RANKL может способствовать увеличению МПК, замедлению роста числа эрозий в суставах кистей и стоп, деформаций позвонков, уменьшению выраженности боли в спине. Данная терапия может рассматриваться в качестве первой линии при лечении ОП у женщин в постменопаузе с РА. 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. Материалы диссертации используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов. Результаты и выводы диссертации Коваленко П.С. рекомендовано использовать в практике ревматологов и терапевтов. Материалы диссертационной работы должны применяться в учебном процессе кафедр ревматологии и терапии медицинских университетов, школ ревматологов, проводимых на базе 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 академика РАН, профессора, доктора медицинских наук, Насонова Евгения Львовича, является законченной научно квалификационной работой. В исследовании впервые в России на основании длительного проспективного динамического наблюдения с оценкой комплексного изучения результатов клинических, иммунологических и инструментальных методов исследования получены данные о положительном влиянии терапии моноклональными антителами к RANKL на костную ткань осевого и периферического скелета постменопаузальных женщин, страдающих РА и ОП. Получено доказательство того, что присоединение моноклональных антител к RANKL к традиционной терапии РА может способствовать замедлению роста числа эрозий в суставах кистей и стоп, деформаций позвонков, уменьшению выраженности боли в спине. 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.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности темы, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертационная работа 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».

Отзыв о диссертационной работе Коваленко П.С. «Влияние моноклональных антител к RANK-лиганду на костную ткань больных ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе» обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (протокол № 1 от «30» августа 2016г.).

И. о. заведующего кафедрой факультетской терапии
им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Минздрава России
Д.м.н., профессор

Аксенова Ангелина Васильевна

«1» сентября 2016г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Тел.: (495) 434-14-22

e-mail: rsmu@rsmu.ru aksyonova-av@mail.ru

