

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Мазурова Вадима Ивановича на диссертационную работу Бекетовой Татьяны Валентиновны на тему «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико-иммунологические варианты и методы инновационной персонифицированной терапии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология**

Актуальность научных исследований, посвященных изучению современных проблем системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), редких жизнеугрожающих заболеваний, не вызывает сомнений. Так, несмотря на определенные успехи в диагностике и терапии АНЦА-СВ, сохраняется высокая смертность в острый период болезни и инвалидизация пациентов вследствие необратимого поражения жизненно-важных органов и осложнений терапии. Во многих странах в последние десятилетия регистрируется рост распространенности АНЦА-СВ, вместе с тем существуют значительные трудности диагностики отдельных нозологических форм АНЦА-СВ, что дополнительно осложняется отсутствием в Международной классификации болезней 10-го пересмотра термина АНЦА-СВ и понятия микроскопического полиангиита (МПА), наименее изученного заболевания из группы АНЦА-СВ.

МПА характеризуется наиболее высоким среди всех нозологических форм АНЦА-СВ уровнем летальности, которая по данным зарубежных авторов за первые 5 лет заболевания составляет 26-55% и не установлена в Российской Федерации. В связи с этим изучение клинико-иммунологических особенностей пациентов с АНЦА-СВ, включая МПА, и создание диагностических алгоритмов, позволяющих выделить группы АНЦА-СВ с наиболее неблагоприятными факторами для последующего обоснования выбора

эффективной лечебной стратегии и снижения летальности, могут быть отнесены к приоритетным проблемам ревматологии.

Ценность сведений, которые могут быть получены при изучении крупной российской когорты больных АНЦА-СВ дополняется тем обстоятельством, что до настоящего времени заболеваемость различными нозологическими формами АНЦА-СВ в нашей стране не установлена, в то время как в международных исследованиях прослеживается географическая зависимость распространенности отдельных форм АНЦА-СВ и эпитопной специфичности АНЦА, что может влиять на прогноз заболевания.

В диссертационной работе Бекетовой Т.В. впервые в Российской Федерации получены сведения о сравнительной частоте различных нозологических форм АНЦА-СВ, гранулематоза с полиангиитом Вегенера (ГПА), МПА и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом Черджа-Стросс (ЭГПА), основанные на длительном, в ряде случаев превышавшем 25 лет, собственном наблюдении крупной когорты 253 пациентов с АНЦА-СВ. Предложенное диссертантом выделение четырех основных клинико-иммунологических вариантов АНЦА-СВ, учитывающих эпитопную специфичность АНЦА к протеиназе-3 (аПР3) и миелопероксидазе (аМПО), и диагностический алгоритм на основе анализа так называемых «суррогатных» критериев гранулематоза и васкулита, позволяющий классифицировать подавляющее большинство случаев, представляют большое клиническое значение. Ценность предложенного диагностического алгоритма с последующим выделением клинико-иммунологических вариантов АНЦА-СВ подтверждена зависимостью тяжести заболевания и прогноза от нозологической принадлежности АНЦА-СВ и эпитопной специфичности антител.

Проведенные многочисленные исследования за рубежом показали, что наиболее эффективным направлением совершенствования ранней диагностики АНЦА-СВ и повышения эффективности терапии являются специализированные экспертные центры, обладающие большим опытом диагностики и лечения СВ. Известно, что одним из действенных инструментов

по улучшению качества медицинской помощи является регистры пациентов. Во всем мире в экспертных центрах создаются регистры пациентов, направленные на повышение эффективности лечения с использованием генно-инженерных биологических препаратов. Вместе с тем, в Российской Федерации подобные системы регистрации пациентов с АНЦА-СВ не создавались.

В диссертационной работе Бекетовой Т.В. получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности инновационной терапии ритуксимабом в рамках разработанного автором протокола регистра НРАВ, базирующегося на принципах персонифицированного подхода и преемственного лечения на разных этапах, стационарном и амбулаторном, причем проведенное исследование являлось многоцентровым, 30% пациентов, включенных в НРАВ, наблюдались и получали лечение одновременно в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и в одном из 16 региональных центров лечения генно-инженерными препаратами.

Таким образом, НРАВ стал прообразом федерального экспертного центра лечения АНЦА-СВ. Впервые в здравоохранении нашей страны в рамках диссертационной работы была создана и внедрена модель инновационной персонифицированной индукционной и поддерживающей терапии, что позволяет оптимизировать лечение системных васкулитов и может быть адаптировано для внедрения при других орфанных аутоиммунных заболеваниях.

### **Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна**

Основные положения работы, представленной автором, отличаются своей новизной. Впервые на основании комплексного подхода изучения различных аспектов АНЦА-СВ предложена концепция АНЦА-СВ как многофакторного патологического процесса, приводящего к варибельности клинического фенотипа, нозологическому многообразию и недостаточной эффективности однонаправленной терапии, что может быть оптимизировано применением инновационного лечения.

На основании результатов клинического исследования разработан диагностический алгоритм и выделены клинико-иммунологические варианты АНЦА-СВ, различающиеся по клиническому течению и прогнозу, что позволяет аргументировать выбор персонифицированной схемы терапии, при этом наиболее неблагоприятным вариантом является МПА- аПРЗ. Поскольку, как показано, тяжесть клинических проявлений поражения легких и почек варьирует в зависимости от наличия признаков гранулематозного воспаления и специфичности АНЦА, процесс гранулематоза предложено рассматривать как своеобразную защитную, но недостаточную реакцию в ответ на повреждение, патогенетически связанное с гиперпродукцией аПРЗ.

В рамках выполненного исследования разработан протокол инновационной терапии НРАВ на основе совершенствования диагностики и персонифицированного применения научно-обоснованных методов анти-В клеточной терапии в условиях долговременного мониторинга. Необходимость длительной поддерживающей терапии и динамического наблюдения пациентов обоснована риском рецидива АНЦА-СВ при применении современных схем лечения. Кроме этого, создание регистра пациентов с АНЦА-СВ позволило улучшить выявление нежелательных реакций терапии, осложнений заболевания, коморбидных состояний и оптимизировать оказание медицинской помощи на всех этапах ведения пациентов.

Рецензируемая диссертационная работа имеет высокую практическую значимость. Автором впервые создана стратегия ведения больных АНЦА-СВ, которая должна последовательно применяться на всех этапах оказания медицинской помощи. Ранняя диагностика с уточнением клинико-иммунологического варианта АНЦА-СВ, назначение научно-обоснованных схем современной индукционной терапии на этапе стационарного лечения, играющей ключевую роль в снижении летальности, контроль коморбидной патологии и профилактика рецидивов, опирающаяся на принципы персонифицированного подхода, преемственности и координации деятельности ревматологов на этапе амбулаторного лечения. В результате применения комплексного подхода отмечено улучшение прогноза АНЦА-СВ, так по

результатам диссертационного исследования в ретроспективно-проспективной когорте смертность за первые 5 лет от начала заболевания при ГПА, МПА и ЭГПА (с поражением почек у 55%) составила 6%, 20% и 5% соответственно, в то время как по данным исследования наиболее крупных международных когорт пациентов с АНЦА-СВ смертность за первые 5 лет после установления диагноза составляет при ГПА 3–20%, при МПА 26–55%, при ЭГПА (в отсутствии нефропатии) 3%. Проведена апробация протокола НРАВ и адаптация его к применению в реальной клинической практике.

Приведенные положения обосновывают научную и практическую значимость рецензируемой диссертационной работы.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала на каждом этапе исследования, длительностью проспективного наблюдения, аргументированным анализом полученных результатов, которые были корректно сопоставлены с результатами исследований других авторов.

При анализе собственных результатов применялись современные статистические методы обработки материала, что обеспечивает достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций.

### **Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику**

Значимость диссертационного исследования Бекетовой Т.В. «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико-иммунологические варианты и методы инновационной персонализированной терапии» для современной ревматологии заключается в том, что впервые были получены достоверные данные о сравнительной частоте различных нозологических форм АЦНА-СВ, представлена их исчерпывающая клиническая характеристика на различных стадиях болезни, проанализированы результаты биопсии различных органов и их информативность, изучены

сывороточные биомаркеры, связанные с различным репертуаром Т-клеточного иммунного ответа и активацией/ повреждением эндотелия. Предложен алгоритм диагностики на основании применения альтернативных «суррогатных» критериев гранулематоза и васкулита, впервые позволивший аргументированно классифицировать МПА.

Впервые при проспективном наблюдении пациентов был создан протокол динамического наблюдения НРАВ как методология и инструмент инновационной персонифицированной терапии АНЦА-СВ. Автором была убедительно показана эффективность такого протокола, который является прототипом федерального экспертного центра с выделенным координатором, что позволяет достичь оптимальных результатов в диагностике, индукционном лечении и профилактике рецидивов и серьезных нежелательных реакций.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы к внедрению практическую работу ревматологов, терапевтов, нефрологов, пульмонологов, отоларингологов, офтальмологов и других специалистов, оказывающих медицинскую помощь больным АНЦА-СВ с полиорганным поражением.

### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Результаты проведенного исследования освещены в 62 печатных работах, из них 40 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования, 10 публикаций в международных научных журналах.

Опубликована монография «АНЦА-ассоциированный системный васкулит», главы в книге «Васкулиты и васкулопатии» и в клинических руководствах по нефрологии, рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Основные положения диссертации неоднократно докладывались на конгрессах, симпозиумах, съездах, посвященных проблемам ревматологии в России и за рубежом.

Материалы диссертации внедрены и применяются в практической работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, учреждений здравоохранения Москвы и

Московской области, ряде региональных центров лечения генно-инженерными препаратами, а также в педагогическом процессе кафедры ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

### **Оценка содержания работы**

Диссертация представлена в традиционном стиле. Работа изложена на 303 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав и с изложением материала и методов, собственных результатов, полученных в ходе двух этапов исследования, ретроспективно-проспективного и проспективного, а также обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 525 источников, и приложения, представляющего карту регистра НРАВ. Диссертация содержит 45 таблиц и 47 рисунков.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цели и задачи исследования сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. Обзор литературы написан хорошим литературным языком. Автор провела всесторонний анализ отечественных и зарубежных источников литературы, имеющих непосредственное отношение к цели и задачам диссертационной работы, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования.

В главе «Материал и методы исследования» дана подробная характеристика различных разделов исследования, описание критериев формирования групп, конечная точка и сроки наблюдения. Представленные в работе методы обследования пациентов, включая различные клинические, инструментальные, лабораторные методики тщательно спланированы для каждого этапа диссертационного исследования. Подробно изложены использованные статистические методы обработки полученных данных.

В главе 3 приводятся результаты ретроспективно-проспективного этапа исследования, включившего 253 больных АНЦА-СВ с подтвержденной гиперпродукцией АНЦА и средней продолжительностью наблюдения от начала заболевания 3 года (мин-мах 1 – 28 лет). Выявлены преморбидные и

провоцирующие факторы АНЦА-СВ. На основании подробного изучения различных этапов клинического течения продемонстрирована существенная заинтересованность верхних дыхательных путей в преморбидном периоде МПА и ГПА, что в сочетании с высокой частотой поражения ЛОР-органов в манифестной фазе предложено рассматривать как свидетельство участия лимфоидной ткани слизистой респираторных органов в развитии АНЦА-СВ.

Уточнение клинического спектра АНЦА-СВ, включая высокую частоту в манифестную стадию вовлечения верхних дыхательных путей и суставов, способствует улучшению ранней диагностики АНЦА-СВ. Отмечено, что поражение почек наиболее часто наблюдается в дебюте МПА (89%) и чаще, чем при ГПА и ЭГПА, приобретает быстро прогрессирующее течение (33%) с потребностью в гемодиализе (20%),  $p < 0,05$ . При этом развернутая фаза МПА-аПРЗ протекает агрессивнее МПА-аМПО, при котором описан редкий вариант поражения легких, диффузный интерстициальный фиброз легких в исходе геморрагического альвеолита. У больных ГПА со временем возрастает частота и тяжесть проявлений гранулематозного воспаления, которые на поздней стадии доминируют в клинической картине.

Проведен подробный анализ результатов морфологического исследования. Изучены показатели, связанные с различным репертуаром Т-клеточного иммунного ответа (Th 1, 2 и 17 типа), маркеры активации / повреждения эндотелия (ICAM и р-селектин), полученные результаты свидетельствуют, что при АНЦА-СВ отмечается разнонаправленный репертуар Т-клеточных реакций с преобладанием нарушений, обусловленных хронической активацией Th1-клеток и участием Th17. Установлено, что уровень ICAM-1 во время ремиссии превышает значения в активную фазу АНЦА-СВ ( $p > 0,02$ ) и не зависит от стандартной поддерживающей терапии, что свидетельствует о хронической активации, стимуляции и/или повреждении сосудистого эндотелия у больных АНЦА-СВ, длительно сохраняющейся во время клинической ремиссии.

Изучен прогноз пациентов, получавших стандартную иммунодепрессивную терапию и/или генно-инженерную терапию



ритуксимабом в зависимости от нозологической формы и эпипоной специфичности АНЦА и предложена наиболее эффективная программа инновационной терапии в условиях длительного мониторинга этих пациентов.

В главе 4 представлены собственные результаты проспективного этапа исследования, посвященного регистру пациентов с АНЦА-СВ, получающих инновационную анти-В клеточную терапию ритуксимабом (НРАВ), который включил 90 случаев с различными клинико-иммунологическими вариантами АНЦА-СВ и средней длительностью наблюдения после присоединения ритуксимаба 21 месяцев. Совместимые когорты ретроспективно-проспективного и проспективного этапов исследования были сопоставимы по полу, возрасту, соотношению нозологических форм и тяжести течения АНЦА-СВ.

Анализ результатов протокола НРАВ, созданного автором как методология и инструмент инновационной персонифицированной терапии, позволил прийти к выводу о том, что его внедрение способствует оптимизации качества как индукционного, так и поддерживающего лечения АНЦА-СВ. Лечение ритуксимабом было эффективно при всех нозологических формах АНЦА-СВ, среди пациентов, наблюдаемых более 12 месяцев ремиссия достигнута у 74% больных, у 25% наблюдалось снижение активности АНЦА-СВ. Впервые в двух случаях ГПА эффективно применялась двойная анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и белимумабом. Эффективность ритуксимаба возрастала при использовании повторных курсов, с достижением ремиссии в 97%, при этом положительные результаты были получены при назначении ритуксимаба в редуцированных дозах, что способствует снижению риска нежелательных реакций и уменьшению фармако-экономических затрат.

Результаты НРАВ продемонстрировали относительно низкую летальность (11%) в сравнении с результатами международного рандомизированного клинического исследования RITUXVAS, в котором через 12 месяцев лечения летальность достигала 18%. По данным НРАВ высокая смертность отмечена среди случаев с нейтропенией и пневмонией (50–71%), а также у пациентов с недостаточным комплаенсом (38%). Установлено,

что недостаточный комплаенс пациентов является одной из основных причин рецидивов АНЦА-СВ, при этом регулярный мониторинг больных в рамках НРАВ позволил в три раза снизить частоту рецидивов АНЦА-СВ.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий и всесторонний анализ собственных данных в сопоставлении со сведениями литературы. Проведено 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 приведенным результатам исследования. Полученные данные позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет. Вместе с тем, имеется ряд вопросов:

1. Не было ли в группе больных МПА с гиперпродукцией аПРЗ случаев с последующей трансформацией в ГПА с присоединением клинических эквивалентов гранулематоза?

2. С Вашей точки зрения имеются ли основания для дальнейшего поиска новых мишеней генно-инженерной терапии при АНЦА-СВ?

3. Чем было аргументировано назначение двойной терапии ритуксимабом и белимумабом?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Бекетовой Татьяны Валентиновны на тему: «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико-иммунологические варианты и методы инновационной персонализированной терапии», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченной научно-

квалификационной работой, посвященной решению крупной научной проблемы диагностики и лечения АНЦА-СВ, базирующегося на принципах персонифицированного подхода и долговременного динамического мониторинга, что позволяет снизить уровень летальности и риск серьезных нежелательных реакций.

По актуальности темы исследования, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Официальный оппонент

з.д.н. РФ, доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН,  
заведующий кафедрой терапии и  
ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда  
Северо-Западного государственного  
медицинского университета  
им. И.И. Мечникова Минздрава России  
191015 Санкт-Петербург,  
Ул. Кирочная, д.41  
Тел.(812) 303 50 00  
rectorat@szgmu.ru



Мазуров В.И.

Подпись з.д.н. РФ, доктор медицинских наук,  
проф., академик РАН Мазурова В.И. заверяю

И.о. проректора по учебной работе, науке и инновационной деятельности  
ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета  
им. И.И. Мечникова» Минздрава России  
д.м.н. проф.

Силин А.В.

«30» ноября 2017 г.

