

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук

Салугиной Светланы Олеговны

о диссертационной работе Калашниковой Эльвиры Маратовны на тему «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов», представленной к защите в диссертационный совет Д 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. - Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на редкость патологии в целом системная красная волчанка (СКВ) является одним из частых системных заболеваний соединительной ткани, в том числе и у детей. Это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием аутоантител, направленных против ядерных антигенов, и патологической активацией иммунной системы с преимущественным вовлечением В-клеток. Заболевание является одним из тяжелых по развитию органных нарушений и своему прогнозу. Дебют СКВ в детском и подростковом возрасте характеризуется более тяжелым течением заболевания в связи с более частым и агрессивным поражением органов и систем, в частности, поражением ЦНС, почек и системы крови. За последние десятилетия в связи с применением эффективной терапии летальность при СКВ снизилась, качество жизни больных улучшилось, тем не менее остается много проблем, связанных с лечением этого состояния особенно в детском возрасте. Терапевтический комплекс разработан и включает глюкокортикоиды (ГК), иммуносупрессоры, аминохинолиновые препараты. Однако развитие множества осложнений на фоне приема ГК, которые до недавнего времени обязательно входили в лечебный комплекс, стало поводом для изучения и внедрения в практику нового класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): ритуксимаб, белимумаб, анифролумаб. Согласно последним рекомендациям EULAR 2023 года показания для назначения данных ГИБП и стандартных цитостатических препаратов уравниены. Ритуксимаб раньше всех стал использоваться для лечения СКВ, однако уже более 20 лет применяется «off-label». В детской ревматологии он тоже уже достаточно давно используется, есть определенный опыт, который показал высокую эффективность препарата особенно в тяжелых жизнеугрожающих ситуациях, удовлетворительную переносимость и обеспечил возможность назначения менее высоких доз ГК с более быстрыми темпами их снижения с целью избежать развития известных серьезных осложнений. Тем не менее в крупных рандомизированных исследованиях не было доказано его преимущество над стандартными схемами терапии. Регистрации ритуксимаб до

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 305 от 25.09.2024 г.

настоящего времени не получил, разрешен к применению у детей только белимуаб. Анифролумаб используется пока только у взрослых. Исследований, посвященных СКВ и ее терапии у взрослых имеется достаточно, хотя остаются нерешенные вопросы. Что касается юСКВ, таких исследований явно недостаточно, выполненная работа представляется актуальной.

Таким образом, поиск новых и более эффективных методов лечения СКВ с минимальным риском побочных эффектов остается приоритетной задачей современной ревматологии.

Научная новизна

В данном исследовании впервые проведен комплексный анализ терапии юСКВ в реальных условиях. Исследователи проанализировали обоснованность долгосрочного применения ГК и ЦФ, а также оценили эффективность анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартными схемами.

В исследовании выделен ряд следующих важных моментов. Показаны преимущества раннего назначения ритуксимаба (в течение первых 6 месяцев от дебюта заболевания), что приводит к более быстрому контролю активности СКВ по сравнению с поздним назначением. Обоснована возможность минимизации терапии ГК на фоне биологической терапии, а также применение анти-В-клеточной терапии в качестве программной терапии у детей с СКВ.

В литературе нет сравнительных исследований между стандартной терапией и ГИБП, а также сроков его назначения, что делает работу еще более значимой

На основании полученных данных исследователи разработали алгоритм персонализированной терапии СКВ с использованием анти-В-клеточной терапии.

Практическая значимость работы

В диссертационном исследовании Калашниковой Э.М. продемонстрирована эффективность ГИБП, направленной на деплецию В-лимфоцитов, в лечении СКВ у детей. Биологическая терапия позволяет быстрее и эффективнее контролировать течение СКВ, сокращая потребность в использовании ГК. Применение анти-В-клеточной терапии также снижает необходимость в использовании небиологических цитостатических препаратов. Исследование подтверждает возможность и целесообразность раннего применения биологической терапии при СКВ. На основе полученных результатов разработаны персонализированные рекомендации по лечению СКВ с использованием анти-В-клеточной терапии. Данное исследование вносит значительный вклад в оптимизацию терапии СКВ у детей, подчеркивая важность применения современных биологических препаратов для достижения лучших результатов лечения.

Достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений, выводов и заключения диссертационной работы не вызывают сомнений. Поставленная автором цель раскрыта полностью, задачи выполнены. Достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом и репрезентативностью выборки пациентов с СКВ, распределением их по группам, способами статистической обработки материала, тщательностью и глубиной проведенного анализа полученных результатов.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 151 странице текста, состоит из введения, обзора литературы, главы “Материалы и методы исследования”, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 150 источников, из них 11 отечественных и 139 иностранных публикаций.

Во введении диссертационной работы автор кратко обосновывает основные положения диссертационного исследования, формулирует цель и задачи. Автор поставил 7 задач, несколько фрагментирующих исследование, не нарушающих его логики и единой методологии.

В первой главе, “Обзор литературы”, представлена этиология и эпидемиология системной красной волчанки, особенности клинической картины заболевания, его диагностические критерии. Описаны современные подходы к терапии СКВ, использование генно-инженерных биологических препаратов в случае неуспеха стандартной терапии, неоднозначность относительно их применения в качестве первой линии терапии, в частности в случаях агрессивного течения системной красной волчанки.

Во второй главе, “Материалы и методы исследования” проведен анализ материала за довольно длительный срок (13 лет), что свидетельствует с одной стороны о редкости патологии, с другой о большом сроке наблюдения многих пациентов. Длительный катамнез позволил проанализировать пациентов и со стандартной терапией, и с применением более современных методов лечения. Автором выделено несколько этапов работы, касающихся терапии юСКВ в целом, в сравнительном аспекте применения стандартной терапии и терапии с использованием ритуксимаба, в том числе при поражении почек, а также с оценкой раннего и позднего его назначения. Подробно изложены сведения о методологии данного исследования, приводится клиническая база, объем клинической выборки, принципы включения пациентов, а также признаки, по которым пациенты разделялись по группам в

каждом этапе исследования. В главе подробно перечислены параметры, которые использовались для оценки состояния пациентов: клинические, лабораторные и инструментальные данные, а также шкала активности SELENA-SLEDAI.

Третья глава, “Результаты исследования, представлен анализ каждого этапа исследования, который и лег в основу формулирования научной новизны и практических рекомендаций, а также разработанного алгоритма персонализированной терапии ритуксимабом пациентов с юСКВ, что согласуется с названием работы.

Диссертация хорошо структурирована. Выделены группы, которые тщательно проанализированы. В соответствии с целями и задачами приведены результаты каждого этапа исследования. Выявлено, что стандартная терапия ГК, ЦФ проводилась длительно, отмена ГК осуществлена только у трети, длительный прием ГК в высоких дозах приводил к серьезным осложнениям. Иногда необоснованным и длительным (более 6 месяцев) было и назначение ЦФ. Применение ритуксимаба позволило снизить суточную дозу ГК на 90% и достичь поддерживающей 0,1 мг/кг, иногда даже отменить цитостатическую терапию. Это касалось и поражения почек, при котором на фоне ритуксимаба удалось снизить активность на 92%, а также отменить заместительную почечную терапию у тех, кто ее получал. Было показано, что антиВ-клеточную терапию лучше применять в ранние сроки до 6 месяцев, что увеличивает вероятность ремиссии и скорость ее развития. Таким образом, пациенты с тяжелым течением СКВ, с поражением внутренних органов и систем, высокой иммунологической активностью нуждаются в назначении этой терапии в ранние сроки.

Четвертая глава, “Обсуждение”, написано интересно и логично, отражает собственное мнение автора в отношении полученных в результате диссертационной работы данных, а также в сравнении их с актуальными иностранными и отечественными исследованиями.

Список литературы включает преимущественно зарубежных авторов, отечественных работ мало (всего 11), что свидетельствует о важности данного исследования в России.

В заключении автором приведен анализ всей исследовательской работы, сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Следует отметить, что для большей наглядности можно было бы представить в работе несколько клинических описаний (примеров), отражающих фрагменты исследования. Это, несомненно, украсило бы диссертацию. Необходимо отметить, что достоинством работы является создание алгоритма персонализированного подхода к терапии у пациентов с юСКВ

Принципиальных замечаний к работе нет. Но может быть в названии работы указать, что исследование проведено у детей: «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки у детей на основе деплеции В-лимфоцитов»

Имеются следующие вопросы:

1. Встречались ли в практике автора пациенты с моноорганным дебютом юСКВ и каким? Как у них протекало далее заболевание и какая применялась терапия?
2. С учетом использования ГИБП в лечении СКВ в настоящее время можно ли обойтись в терапии без применения ГК и ЦФ?
3. Как долго по мнению автора пациенты с СКВ в ремиссии (уточнить, что автор понимает под этим термином) должны получать поддерживающую терапию ГК и ритуксимабом?

Значимость полученных результатов для науки и практики

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных исследований, в том числе 7 из них в журналах, индексируемых в международной базе Scopus. Среди печатных работ 7 опубликовано на английском языке, из них четверо тезисов и три статьи в журналах, индексируемых системой Scopus (Q1 и Q3). Данный факт характеризует автора как знающего, современного, владеющего иностранным языком специалиста, свидетельствует об интересе зарубежных коллег к теме исследования, а также расширяет аудиторию врачей и поле для дискуссий. Результаты исследования доложены на 8 научных конгрессах, включая 3 российских конгресса и 5 международных.

Основные результаты работы включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов госпитальной педиатрии, для слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что диссертационная работа Калашниковой Эльвиры Маратовны на тему «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Костика М.М., является квалифицированным научным трудом, решающим актуальную задачу по лечению системной красной волчанки у детей с использованием генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов, что является весьма актуальной проблемой в педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне и научно-практической ценности диссертационная работа Калашниковой Э.М. «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №824 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а сам автор, Калашникова Э.М., заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"



(подпись)

Салугина Светлана Олеговна

16.09.2024

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"

115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Тел.: +7 (495) 109-21-77

email: sokrat@irramn.ru



17.09.2024