

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной  
деятельности ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М.  
Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук,  
профессор

Т.А. Демура  
«30» *августа* 2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы 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

Ювенильная системная красная волчанка (юСКВ) является тяжелым, хроническим жизнеугрожающим, мультисистемным аутоиммунным заболеванием. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития СКВ, до настоящего времени этиология заболевания остается в значительной степени неизвестной. Патогенез СКВ характеризуется развитием воспалительных процессов в результате продукции аутоантител к ядерным антигенам. В основе аутоиммунных нарушений при СКВ лежат два взаимосвязанных процесса -



поликлональная активация В-лимфоцитов и антигенспецифическая Т-зависимая стимуляция синтеза аутоантител. Дебют СКВ в детском и подростковом возрасте характеризуется более агрессивным течением заболевания, чем у взрослых пациентов, более высокой частотой поражения и более тяжелым повреждением центральной нервной системы (ЦНС), почек, системы крови, а также более высокой активностью заболевания.

Высокая активность юСКВ требует применения терапии, направленной на подавление синтеза антител, снижение активности аутоиммунного воспаления, коррекцию гемостаза, включая применение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) в течение длительного времени а также цитотоксических препаратов. Глюкокортикоиды являются основой лечения, в том числе при поражении почек, ЦНС и системы крови, однако длительная терапия высокими дозами ГК приводит к множественным нежелательным явлениям, что привело к пониманию необходимости ограничения длительности их применения. Современные стандарты по ведению СКВ включают в себя комбинацию ГК, болезнь-модифицирующих противоревматических цитостатических (БМПП) и антималярийных препаратов. Биологическая терапия применяется только в случае неэффективности предыдущей. Также пересмотрена позиция ритуксимаба, который рекомендован в качестве первой линии в комбинации с внутривенными глюкокортикоидами наравне с ВВИГ и циклофосфамидом при активном течении поражения системы крови. В других случаях ритуксимаб до сих пор остается препаратом второй линии, который используется «off-label» при тяжелом течении СКВ с поражением ЦНС или почек только при рефрактерности к стандартной терапии.

По данным ретроспективных исследований эффективности Ритуксимаба результаты противоречивы. Проспективных плацебо-контролируемых исследований применения ритуксимаба как во взрослой, так и в детской популяции, а также сравнения ранней и поздней

эффективности назначения анти-В-клеточной терапии до настоящего момента не было проведено. В связи с недостаточной изученностью эффективности раннего назначения Ритуксимаба при юСКВ, при волчаночном нефрите данная работа представляется актуальной.

### **Научная новизна**

В данном исследовании впервые был проведен анализ эффективности терапии СКВ в условиях реальной клинической практики, проанализирована обоснованность долгосрочной терапии системными глюкокортикоидами, циклосфсамидом. Впервые проведена оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартной терапией, показана возможность ее использования в качестве программной терапии. Продемонстрированы преимущества раннего назначения ритуксимаба (в течение первых 6 мес. от дебюта заболевания) по сравнению с поздним. Впервые продемонстрирована возможность более быстрого контроля активности СКВ при меньшем объеме суммарной терапии глюкокортикоидами при использовании биологической терапии. На основании полученных данных разработан алгоритм персонализированной терапии СКВ с применением анти-В-клеточной терапии.

### **Практическая значимость работы**

По результатам проведенного диссертационного исследования показана эффективность применения генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов, которая позволяет быстрее и эффективнее контролировать течение заболевания с применением меньших объемов глюкокортикоидной терапии. Показано снижение потребности в небιологических цитостатических препаратах при использовании анти-В-клеточной терапии. Результаты исследования позволяют пересмотреть подходы к терапии системной красной волчанки у детей, оптимизировать схемы терапии, научно обосновать применение генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-

лимфоцитов, в том числе раннего применения биологической терапии. Разработаны персонализированные рекомендации по лечению пациентов с системной красной волчанкой с использованием анти-В-клеточной терапии, которые рекомендуется автору свести к схемам назначения и контроля терапии ритуксимабом в виде графических схем и представить в методических рекомендациях.

#### **Достоверность полученных результатов**

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются аргументированными, обоснованными. Достоверность обеспечивается достаточным объемом проанализированного клинического материала, методологическими подходами, соответствующими целям и задачам исследования, а также использованием современных методов статистического анализа полученных данных. Автором изложен дизайн исследования, критерии включения пациентов в исследование. В ходе работы автором полностью раскрыта цель и задачи исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, емко и логично вытекают из полученных результатов.

#### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертация построена по традиционному принципу, содержит обзор современной литературы по теме исследования, содержит главы: “Материалы и методы исследования”, “Результаты”, “Обсуждение результатов исследования”, “Заключение”, “Выводы”, “Практические рекомендации”, список использованной литературы. Основной текст диссертации изложен на 151 странице машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация

иллюстрирована 18 таблицами и 21 рисунком. Список цитируемой литературы включает 150 источников, из них 11 публикаций в отечественной литературе и 139 публикаций в иностранной литературе.

Во введении обоснованы актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научно-практическая ценность и научная новизна работы, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Глава I, “Обзор литературы”, посвящена описанию этиологии и патогенезу СКВ, ее эпидемиологических особенностей, исторической справке, клинической картине, диагностическим критериям заболевания. Также в данной главе произведен анализ современной литературы на предмет актуальных подходов к терапии СКВ, в том числе и последних рекомендаций европейской лиги ассоциации ревматологов 2023г.; подробно представлена основная тактика терапии, ее негативные стороны и проблема использования генно-инженерной биологической терапии в качестве первой линии терапии особенно в случаях агрессивного течения СКВ. Описаны результаты крупных рандомизированных и нерандомизированных современных и зарубежных исследований, касающихся применения анти-В-клеточной терапии. Приведена характеристика лекарственного препарата ритуксимаб и показания к его назначению. В главе II, “Материалы и методы исследования”, изложен дизайн исследования, критерии включения пациентов в исследование и разделения их на группы, описание клинических, лабораторных и инструментальных параметров, приведена шкала активности SELENA-SLEDAI.

В главе III “Результаты исследования” представлены результаты всех этапов исследования: анализ небιологической терапии у детей с СКВ в условиях реальной клинической практики, оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с СКВ, оценка эффективности терапии ритуксимабом в группе детей с волчаночным нефритом, оценка

эффективности ритуксимаба при раннем и позднем его применении и сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом и стандартной терапии. Показана более высокая эффективность терапии ритуксимабом, его стероид-сберегающий эффект, возможность более быстрого достижения ремиссии при использовании меньших объемов ГК. В главе IV, “Обсуждение”, проводится сравнение полученных данных в ходе диссертационного исследования с результатами мировых и отечественных исследований.

Диссертация завершается выводами и клиническими рекомендациями. Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты работы. В работе имеются единичные опечатки и стилистические ошибки, которые в общем не влияют на содержание работы. Принципиальных замечаний к работе нет, однако следует отметить, что в разделе 3.1 «Анализ небиологической терапии у детей с системной красной волчанкой в условиях реальной клинической практики» недостаточно полно представлена характеристика основных признаков на момент старта терапии ГКС в группах детей с последующей полной отменой ГКС и с невозможностью их отмены. Так в таблице 7 частота клинико- лабораторных данных приведена в структуре самих этих характеристик, в то время как группы отличаются по численности более чем в два раза и не отражают истинного различия.

Вопросов к диссертационной работе нет, рекомендуется автору представить алгоритм назначения терапии, в том числе ритуксимаба в виде графической схемы и возможно разработать методические рекомендации по лечению юСКВ с использованием ритуксимаба.

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Все пациенты, включенные в исследование, были осмотрены автором лично, у части пациентов автор была лечащим врачом. Самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и

проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

### **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 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 журналах, индексируемых системой Scopus (Q1 и Q3).

### **Заключение**

Диссертационная работа Калашниковой Эльвиры Маратовны на тему «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Костика М.М., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей алгоритм назначения терапии системной красной волчанки с использованием генно-инженерной биологической терапии на основе деплеции В-лимфоцитов, что является актуальной задачей в педиатрии.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости, глубине анализа, прикладному значению, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений и выводов, личному вкладу автора, количеству и качеству публикаций диссертация 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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №1 от 28.08.2024 г.)

Заведующий кафедрой детских болезней  
Клинического института детского здоровья  
им. Н.Ф. Филатова  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор  
Заслуженный врач России  
3.1.21. Педиатрия



Геппе Н. А.

Профессор кафедры детских болезней Клинического  
института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор  
главный внештатный детский специалист-ревматолог  
Департамента здравоохранения города Москвы  
3.1.21 - Педиатрия



Жолобова Е.С.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

г. Москва, ул. Трубецкая дом 8, стр.2; 8 (495) 609-14-00  
e-mail: rektorat@mma.ru

Официальный сайт: <https://sechenov.ru>

8



Калашникова Э.М.  
28.08.2024