

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной **Калашниковой Эльвирой Маратовной** на тему: «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов» по специальности 3.1.21.

Педиатрия.

Защита состоялась 14 октября 2024 года, протокол № 17

Присутствовали: 18 членов диссертационного совета, из них 9 членов совета по специальности 3.1.21. Педиатрия.

№ п/п	Ф.И.О.	Ученая степень	Шифр специальности в совете	Отрасль науки
1	ГУЗЕВА Валентина Ивановна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
2	НОВИК Геннадий Айзикович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
3	САВЕНКОВА Надежда Дмитриевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
4	ТЫРТОВА Людмила Викторовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
5	ГУЗЕВА Виктория Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
6	ГУЗЕВА Оксана Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
7	ЖЕЛЕНИНА Людмила Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
8	ЖИВОЛУПОВ Сергей Анатольевич	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
9	КРУЧИНА Татьяна Кимовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
10	ЛЕВИАШВИЛИ Жанна Гавриловна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
11	ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
12	РЕВНОВА Мария Олеговна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
13	СКРИПЧЕНКО Елена Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
14	СКРИПЧЕНКО Наталья Викторовна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
15	СУСЛОВА Галина Анатольевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
16	ФОМИНА Мария Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
17	ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки

18	ЧУТКО Леонид Семенович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
----	---------------------------	--------	-----------------------	-------------------

Заключение диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 14 октября 2024 г. № 17
О присуждении Калашниковой Эльвире Маратовне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов» по специальности 3.1.21. Педиатрия принята к защите 25 июня 2024 года (протокол №7) диссертационным советом 21.2.062.02 (Д 208.087.05), созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, тел. (812) 295-06-46, e-mail: spb@gpmu.org, <http://www.gpmu.org/>, утвержденного приказом Минобрнауки России от 06 августа 2015 г. № 894/нк.

Соискатель Калашникова Эльвира Маратовна, 18 октября 1995 года рождения.

В 2019 году с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

С 2023 года прикреплена в качестве соискателя для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности врача педиатра, ревматолога в педиатрическом отделении №3 клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в должности ассистента кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Костик Михаил Михайлович**, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор.

Официальные оппоненты:

Салугина Светлана Олеговна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник;

Малиевский Виктор Артурович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Жолобовой Еленой Спартаковной, профессором кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова и доктором медицинских наук, профессором Геппе Натальей Анатольевной, заведующей кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, указала, что диссертационная работа Калашниковой Эльвиры Маратовны «Разработка алгоритма персонализированной терапии системной красной волчанки на основе деплеции В-лимфоцитов» 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 соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор Калашникова Э.М. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако следует отметить, что в разделе 3.1 «Анализ небиологической терапии у детей с системной красной волчанкой в условиях реальной клинической практики» неудачно 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.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 1 от 28.08.2024 г.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 9 статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 7 статей входят в базу данных Scopus. Во время подготовки документов к защите диссертации вышла из печати еще одна научная работа в ведущем рецензируемом издании. В опубликованных работах представлена эффективность анти-В-клеточной терапии у детей, страдающих ювенильной системной красной волчанкой, сравнение ее эффективности при разных временных вариантах старта данной терапии; сравнение эффективности терапии ритуксимабом со стандартными схемами лечения СКВ. Научные работы представлены в виде статей и тезисов съездов и конференций. Авторский вклад – более 70%. Объем научных публикаций составляет 76 страниц. В публикациях соискателя в полной мере отражены наиболее существенные положения и выводы диссертационной работы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Боескорова, С.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика системной красной волчанки в республике Саха (Якутия) / С.Г. Боескорова, М.В. Афонская, В.М. Аргунова, Т.Е. Бурцева, Р.К. Раупов, Э.М. Калашникова, В.Г. Часнык, М.М. Костик // **Якутский медицинский журнал**. - 2024. - Т. 2. - С. 26-30 (**ВАК, WoS, Q4**)
2. Раупов, R. IFN-I Score and Rare Genetic Variants in Children with Systemic Lupus Erythematosus / R. Raupov, E. Suspitsin, E. Kalashnikova // **Biomedicines**. - 2024. - V. 12 - article 1244 (**Scopus, Q1**).
3. Калашникова, Э.М. Сравнительный анализ раннего и позднего назначения биоаналога ритуксимаба BCD020 при системной красной

- волчанке у детей: результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования / Э.М. Калашникова, Е.А. Исупова, Е.В. Гайдар [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2024. – Т. 103. – С. 48-55 (ВАК, Scopus)
4. Kalashnikova, E. BCD020 rituximab bioanalog compared to standard treatment in juvenile systemic lupus erythematosus: The data of 12 months case-control study / E. Kalashnikova, E. Isupova, E. Gaidar [et al.] // **World Journal of clinical pediatrics.** 2024. V. 9. № 13 (1). Article 89049. (Scopus, Q2)
 5. Калашникова, Э.М. Применение биологической терапии у пациентов с системной красной волчанкой / Э.М. Калашникова, Р.К. Раупов, В.В. Масалова [и др.] // **Лечение и профилактика.** 2023. Т. 13. № 2. С. 12-17. (ВАК)
 6. Калашникова, Э.М. Изучение исходов терапии системной красной волчанки с применением биоаналога ритуксимаба BCD020 по сравнению со стандартной небиологической терапией: результаты ретроспективного когортного исследования / Э.М. Калашникова, Р.К. Раупов, В.В. Масалова [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2023. Т. 102. № 5. С. 59-68. (ВАК, Scopus)
 7. Kostik, M. Rituximab Biosimilar BCD020 Shows Superior Efficacy above Conventional Non-Biologics Treatment in Pediatric Lupus Nephritis: The Data of Retrospective Cohort Study. M. Kostik, E. Kalashnikova, R. Raupov [et al.] // **Biomedicines.** 2023. V. 11. Supplement 5. Article 1503. (Scopus, Q1)
 8. Калашникова, Э.М. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двуцентрового когортного исследования / Э.М. Калашникова, Р.К. Раупов, Н.А. Любимова [и др.] // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** 2023. Т. 68. № 1. С. 74-84. (ВАК, Scopus)
 9. Раупов, Р.К. Анализ активности сигнального пути интерферона I у детей с системной красной волчанкой: результаты пилотного проспективного исследования / Р.К. Раупов, Е.Н. Суспицын, Э.М. Калашникова [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2021. Т. 100. № 3. С. 77-88. (ВАК, Scopus).

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На диссертацию и автореферат поступили следующие отзывы:

1. Доктора медицинских наук, профессора **Климова Леонида Яковлевича**, заведующего кафедрой факультетской педиатрии, декана педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

2. Доктора медицинских наук, профессора **Макаровой Валерии Ивановны**, заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

3. Кандидата медицинских наук, доцента **Сливаковского Юрия Марксовича**, заведующего кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Все отзывы положительные. Замечаний и вопросов нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается высоким уровнем их компетенции, научным вкладом в практическую деятельность и наличием публикаций по тематике диссертационного исследования, представленного к защите.

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Минобрнауки России Светлана Олеговна Салугина является признанным авторитетным специалистом в области педиатрии и детской ревматологии, имеет значимое количество публикаций, близких тематике диссертационной работы. Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России Виктор Артурович Малиевский является известным специалистом в области клинической педиатрии и ревматологии, является главным внештатным детским ревматологом Приволжского федерального округа РФ. Ведущая организация - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) является одним из ведущих научных, образовательных и лечебных учреждений Российской Федерации. Его сотрудники Н.С. Подчерняева, М.Н. Николаева, М.К. Осминина, Е.С. Жолобова имеют значимое количество публикаций, соответствующих тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

выявлено, что в условиях реальной клинической практики дети с СКВ получают избыточную терапию глюкокортикостероидами и цитостатическими препаратами; при анализе предикторов, которые могли бы оправдать длительный прием ГКС, не выявлено статистически значимых факторов;

изучена эффективность применения анти-В-клеточной терапии СКВ: при применении ритуксимаба уже через 1 год зафиксировано значительное снижение активности заболевания по шкале SELENA-SLEDAI с медианой значения, соответствующего низкой степени активности, уменьшение иммунологической активности;

доказана позитивная динамика течения волчаночного нефрита при использовании ритуксимаба в виде снижения таких лабораторных показателей, как уровня мочевины, суточной потери белка;

установлено, что дети, получившие анти-В-клеточную терапию в ранние сроки заболевания, имели более активное течение заболевания по шкале SELENA-SLEDAI с медианой значения, соответствующей очень высокой активности заболевания, объем глюкокортикостероидной нагрузки также был выше в данной группе детей;

на фоне терапии ритуксимабом **показано** уменьшение потребности в цитостатической терапии такими препаратами, как азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамид, **выявлено**, что уже спустя 12 месяцев от старта анти-В-клеточной терапии возможно достижение поддерживающей дозы ГКС - 0,1 мг/кг/сут. за счет хорошего управления заболеванием;

обнаружено, что инфекционные осложнения чаще всего развивались в течение первых 12 месяцев от старта анти-В-клеточной терапии, при этом частота их развития не коррелировала с уровнем иммуноглобулина IgG или уровнем В-лимфоцитов, в последующем частота инфекционных осложнений не нарастала;

отмечено, что применение анти-В-клеточной терапии позволяет уменьшить частоту развития осложнений, связанных с длительной терапией глюкокортикостероидами, а также быстрее достигать ремиссии или низкой активности заболевания по сравнению со стандартной терапией при сопоставимом профиле безопасности;

разработан алгоритм персонализированной терапии на основе деплеции В-лимфоцитов у детей, страдающих системной красной волчанкой.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

описаны клинические, лабораторные и инструментальные характеристики заболевания, продемонстрированы недостатки стандартных схем терапии, показана эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии у детей, страдающих системной красной волчанкой;

выявлено, что в группе детей, получивших анти-В-клеточный препарат, на момент инициации терапии была значимо выше активность заболевания по шкале SELENA-SLEDAI, чаще отмечалось поражение ЦНС и почек в структуре заболевания;

установлено, что ранняя инициация терапии ритуксимабом позволяет интенсифицировать достижение ремиссии, сократить срок достижения до поддерживающей дозы ГКС в 2,3 раза по сравнению с поздним его стартом;

доказано, что применение ритуксимаба имеет лучшую эффективность по сравнению со стандартными схемами лечения СКВ, позволяя интенсивнее снижать активность заболевания, сокращать срок приема ГКС до поддерживающей дозы в 1,5 раза;

определено, что частота инфекционных событий при использовании анти-В-клеточной терапии не коррелирует с уровнем гипогаммаглобулинемии, а развитие неинфекционных необратимых событий в результате стероидной токсичности меньше;

разработан алгоритм персонализированной терапии на основе деплеции В-лимфоцитов у детей, страдающих системной красной волчанкой.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные результаты

диссертационного исследования внедрены в практическую работу клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», а также в работу практикующих ревматологов, иммунологов, генетиков и педиатров. Отдельные положения диссертации **использованы** при написании учебно-методических пособий, включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов и слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы **использован** достаточный объем наблюдений, современные методы исследования, адекватный статистический анализ полученных данных;

теория, на которой базируется проведенное исследование, построена на актуальных и современных данных и дополняет ранее опубликованные данные отечественной и зарубежной литературы об эффективности и безопасности применения анти-В-клеточной терапии у детей, страдающих системной красной волчанкой;

идея базируется на международном опыте лечения детей с системной красной волчанкой с применением ритуксимаба;

использованы ранее полученные данные зарубежных и отечественных авторов об эффективности терапии системной красной волчанки с использованием анти-В-клеточной терапии, особенно в случаях агрессивного течения заболевания;

установлены некоторые качественные и количественные совпадения авторских результатов о сроках достижения ремиссии, улучшения лабораторных показателей, времени достижения поддерживающей дозы глюкокортикостероидов на фоне терапии ритуксимабом с опубликованными данными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoftInc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни для двух количественных переменных, критерия Крускала-Уоллиса для трех и более. Для парного сравнения количественных переменных использовался тест Вилкоксона и тест Мак-Нимара для качественных переменных. Для исследования взаимосвязи количественных показателей использовался корреляционный анализ Пирсона, для оценки взаимосвязи качественных и качественных/количественных переменных использовался тест ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой

