

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Малиевского Виктора Артуровича
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 федеральном
государственном бюджетном образовательном учреждении высшего
образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.21. - Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Одним из частых системных заболеваний соединительной ткани, встречающихся во взрослом и детском возрасте, является системная красная волчанка (СКВ). В основе данного заболевания лежит нарушение иммунологической толерантности к своим органам и тканям с развитием воспалительного процесса. Ювенильная системная красная волчанка (юСКВ) с дебютом заболевания до 18 лет имеет более агрессивное течение заболевания в связи с 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 более агрессивных схем терапии, включающих применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) в течение длительного времени и цитотоксических препаратов.

Основными целями терапии при СКВ являются минимизация повреждения органов и систем, предотвращение обострений заболевания в период ремиссии и повышение качества жизни пациентов, связанного со здоровьем. Согласно современным рекомендациям по ведению больных с СКВ глюкокортикостероиды являются основой лечения, в том числе при

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 306 от 25.09.2024 г.

поражении почек, ЦНС и системы крови. По данным современных отечественных рекомендаций терапии системной красной волчанки у взрослых и детей включает в себя комбинацию ГКС, антималярийных препаратов при любой активности заболевания, применение цитостатических препаратов при более тяжелом течении заболевания. Генно-инженерная биологическая терапия рассматривается только как опция в случае неэффективности вышеперечисленных схем лечения. Широко известно, что длительная гормональная терапия, особенно в высоких дозах приводит к нежелательным, порой необратимым явлениям. В настоящий момент в ревматологии активно обсуждается вопрос применения терапии СКВ, которая позволила бы быстро достигать ремиссии заболевания с возможностью быстрой отмены ГКС. В то же время до сих пор не разработано единых схем отмены глюкокортикостероидной терапии.

Позиция генно-инженерной биологической терапии при лечении СКВ пересматривается: в последних рекомендациях EULAR 2023 года такие препараты как белимумаб и анифролумаб могут использоваться наравне с болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами; при активном поражении системы крови возможно применения ритуксимаба в качестве первой линии терапии наряду с циклофосфамидом, хотя предпочтение отдается последнему. Во всех других случаях применение анти-В-клеточной терапии рекомендовано только при агрессивном течении СКВ, в частности с поражением ЦНС и почек, и рефрактерности к стандартной терапии. Несмотря на данную позицию, по данным исследований препарат используется для лечения СКВ уже более 20 лет.

Проведено большое количество работ, посвященных оценке эффективности терапии ритуксимабом, в том числе сравнение его эффективности со стандартной терапией. В части исследований показано, что применение ритуксимаба позволяет достигать ремиссии в случаях рефрактерного течения заболевания к стандартной терапии. В других исследованиях, в том числе крупных рандомизированных исследованиях, не показано преимуществ применения ритуксимаба со стандартными схемами

терапии, включающей болезнь-модифицирующие противоревматические препараты. Однако, стоит помнить, что применение цитостатической терапии имеет ряд недостатков, в числе которых имеется необратимое нарушение фертильной функции. Учитывая вышеизложенное, вопросы применения анти-В-клеточной терапии является весьма актуальными в детской ревматологии.

Научная новизна

Это исследование представляет собой новаторскую работу в области терапии системной красной волчанки. Впервые проведен анализ текущей практики лечения СКВ: впервые исследована и проанализирована текущая терапия у детей СКВ. Обоснована необходимость продолжительного приема высоких доз глюкокортикостероидов, что является важным вопросом для специалистов. Исследована целесообразность назначения циклофосфида, длительность его применения в условиях реальной практики. Впервые произведена оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у детей с СКВ по сравнению со стандартным лечением. Результаты показали, что она может быть эффективным вариантом лечения. Показано, что раннее назначение ритуксимаба (в первые 6 месяцев после начала заболевания) является более эффективным по сравнению с более поздним его назначением. В данном исследовании продемонстрировано, что биологическая терапия может привести к более быстрому контролю над активностью СКВ с одновременным снижением общей потребности в глюкокортикостероидах. На основе полученных данных разработан алгоритм персонифицированной терапии СКВ, включающий анти-В-клеточную терапию, что позволит врачам подбирать наиболее эффективный курс лечения для каждого пациента, учитывая индивидуальные особенности заболевания.

Практическая значимость работы

В диссертационной работе Калашниковой Э.М. показано, что генно-инженерная биологическая терапия, направленная на снижение количества В-лимфоцитов, является эффективным методом лечения системной красной волчанки у детей. Ключевыми преимуществами данной терапии являются: более эффективный контроль активности заболевания, снижение потребности в глюкокортикостероидах и цитостатических препаратах, что позволяет уменьшить риск побочных эффектов от их приема.

Исследование предоставляет доказательства для изменения подходов к лечению СКВ у детей, делая акцент на раннем применении биологической терапии. Результаты исследования помогут оптимизировать схемы лечения СКВ у детей, делая их более эффективными и безопасными.

Разработаны персонализированные рекомендации по лечению пациентов с СКВ, включающие схемы анти-В-клеточной терапии.

Достоверность полученных результатов

Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования. Методы исследования современны и информативны. Использованный клинический материал достаточен для высказанных предложений. Достаточный объем и репрезентативность выборки, распределение по группам и способы статистической обработки материала, тщательность и глубина проведенного анализа позволяют считать выводы и практические рекомендации достоверными.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация Калашниковой Э.М. является комплексным научным исследованием, построена по традиционному принципу, построена по традиционному принципу, содержит обзор современной литературы по теме исследования, содержит главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение результатов исследования», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и список цитируемой литературы, который

включает 150 источников, из них 11 публикаций в отечественной литературе и 139 публикаций в иностранной литературе.

Данная диссертация посвящена исследованию эффективности терапии системной красной волчанки (СКВ) у детей с использованием генно-инженерной биологической терапии, в частности препарата ритуксимаб.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, ее научно-практической ценности и научной новизны, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы описывается этиология и эпидемиология системной красной волчанки, клинические проявления заболевания, диагностические критерии для верификации СКВ. Также проведен анализ современных подходов к терапии заболевания, проблемы использования генно-инженерной биологической терапии, в частности ритуксимаба, в качестве первой линии лечения СКВ, особенно в случае агрессивного течения заболевания.

В главе 2 «Материалы и методы исследования», детально описывается методика исследования. Дизайн исследования включает в себя описание структуры исследования, включая выборку пациентов, формирование групп, используемые методы сбора данных. Выделены критерии включения пациентов, а также признаки, по которым пациенты были разделены на группы. Перечислены параметры, которые использовались для оценки состояния пациентов: клинические, лабораторные и инструментальные данные, а также шкала активности SELENA-SLEDAI, которые являются общепринятыми в детской ревматологии.

В главе 3 «Результаты исследования» представлены результаты исследования, полученные на каждом из его этапов. На первом этапе оценивалась длительность терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом, а также обоснованность назначения последнего. Обращено внимание на высокую частоты «избыточного» применения ГКС как по длительности, так и по применяемым дозам. На втором и третьем этапах проводилась оценка эффективности терапии ритуксимабом у детей с

СКВ, в том числе и у детей с волчаночным нефритом. На четвертом этапе проводилось сравнение эффективности терапии ритуксимабом при раннем и позднем его назначении. На пятом, заключительном этапе исследования, проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности ритуксимаба и стандартной терапии. Показано, что результаты терапии являются сопоставимыми, не смотря на то, что у больных, получавших ритуксимаб, изначально отмечалась более высокая активность болезни. Убедительно показаны преимущества раннего назначения ритуксимаба (в течение первых 6 мес. от дебюта заболевания) по сравнению с поздним. Также продемонстрирована возможность более быстрого контроля активности СКВ при меньшем объеме суммарной терапии глюкокортикостероидами при использовании биологической терапии.

В 4 главе исследования «Обсуждение» проведено сравнение полученных результатов в контексте существующих данных: в том числе, сравнение с мировыми и отечественными исследованиями.

В заключительной части диссертации представлены выводы исследования и клинические рекомендации, которые основываются на полученных результатах. Диссертационное исследование демонстрирует, что терапия ритуксимабом является эффективным методом лечения СКВ у детей, позволяя достичь ремиссии быстрее, сократить потребность в глюкокортикостероидах и улучшить контроль над болезнью.

В работе имеются единичные опечатки и стилистические ошибки, которые в общем не влияют на содержание работы.

Принципиальных замечаний к работе нет. В процессе рецензирования возник ряд вопросов уточняющего характера:

1. Можете ли Вы рекомендовать назначение ритуксимаба как препарата первого ряда одновременно с назначением глюкокортикостероидов?
2. В случае одновременного назначения ритуксимаба и глюкокортикостероидов возможно ли применение ГКС изначально в более низких дозах?

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты исследования доложены на 8 научных конгрессах, включая 3 российских конгресса и 5 международных. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том 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).

Основные результаты работы включены в лекции и практические занятия для студентов, ординаторов госпитальной педиатрии, 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 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 ее автор, Калашникова Э.М., заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный детский ревматолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан и Приволжского федерального округа:

Малиевский

Виктор Артурович Малиевский
16.09.2024

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8(947)272-41-73

www.bashgmu.ru

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

Подпись: В.А. Малиевского
Заверяю:
Ученый секретарь
Минздрава РБ

