ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, заведующего нефрологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России», заведующего кафедрой педиатрии академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» на диссертацию Агаронян Асмик Гамлетовны «Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность темы диссертации

На протяжении последних десятилетий в терапии стероидзависимого нефротического синдрома исследуются различные иммуносупрессивные препараты. Тяжелые инфекционные осложнения, риски развития пролиферативных заболеванию привели к ограничению использования алкилирующих агентов, а высокая частота развития нефротоксичности значимо сократила показания к приему ингибиторов кальцинейрина несмотря на данные о достижении стойкой ремиссии нефротического синдрома у большинства пациентов. Эффективность микофенолата мофетила как иммуносупрессивного препарата первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом изучена недостаточно.

За последние несколько лет зарубежными коллегами было проведено множество исследований по оценке эффективности терапии микофенолата мофетилом, однако, как правило, как препарата второй или третей линии. А доступные немногочисленные данные о его эффективности как препарата первой линии носят противоречивый характер, что объясняет активный интерес к поиску более эффективной и безопасной стартовой терапии.

В связи с этим, диссертация Агаронян Асмик Гамлетовны «Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом» является важным в научном и практическом отношении исследованием, которое позволит обосновать выбор рациональной тактики иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом на основании сравнительного

анализа эффективности и безопасности двух препаратов: циклоспорина А и микофенолата мофетила.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Достоверность научных положений, полученных выводов, практических рекомендаций, разработанных диссертантом в ходе исследования подтверждается достаточным количеством клинического материала, репрезентативной выборке, последовательно разработанном дизайне. В исследование были включены 147 пациентов с диагнозом стероидзависимого нефротического синдрома, из которых 103 пациента соответствовали критериям включения. Соответственно задачам исследования, пациенты были разделены на две группы: получавшие в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии циклоспорин А, второй линии микофенолата мофетил и принимавшие микофенолата мофетил первой линией. Эффективность терапии оценивалась по количеству пациентов, преодолевших стероидную зависимость, по поддержанию длительной ремиссии после отмены глюкокортикостероидов, изменению годовой стероидной нагрузки и изменению частоты рецидивов в год.

Полученные результаты детально проанализированы и систематизированы с использованием адекватных методов статистической обработки материала с помощью современного пакета прикладных программ и использованием общепринятых статистических критериев. Методологический уровень проведенного исследования высок. Результаты диссертационной работы обсуждались на различных отечественных и зарубежных конференциях.

Научная новизна исследования

В диссертации Агаронян А.Г. впервые проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности между циклоспорином А и микофенолата мофетилом в качестве иммуносупрессивных препаратов первой линии. Учитывая схожий стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила при

отсутствии серьезных побочных эффектов, высокую частоту развития нефротоксичности, автором рекомендовано назначение микофенолата мофетила в качестве альтернативной иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, а также смена терапии с циклоспорина А на микофенолата мофетил через 2-3 года от начала терапии. При недостаточной эффективности данной терапии, рекомендовано проведение повторной нефробиопсии для исключения признаков нефротоксичности и возобновления приема циклоспорина А.

Практическая значимость

Разработанные автором практические рекомендации позволяют оптимизировать терапевтическое сопровождение детей со стероидзависимым нефротическим синдромом посредством применения иммуносупрессивного препарата микофенолата мофетила, обладающего схожей с циклоспорином А эффективностью, но при отсутствии значимых побочных эффектов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Агаронян А.Г. состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, результатов проведенного исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Обзор литературы изложен на 23 страницах, содержит информацию об основных группах препаратов, применяемых в терапии стероидзависимого нефротического синдрома. Учитывая, что соответствующие данные о применении микофенолата мофетила как препарата первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом представлены лишь в единичных зарубежных исследованиях, автором обоснована целесообразность выполнения настоящего исследования.

В главе 2 представлен дизайн исследований, содержится информация о материалах и методах, критериях включения и исключения участников исследования, дана подробная клиническая характеристика пациентов,

включенных в исследование и критерии, по которым оценивалась эффективность терапии, а так же статистические методы исследования.

В 3 главе представлены результаты клинического течения болезни в условиях иммуносупрессивной терапии. Дана подробная клиническая характеристика пациентов, получавших микофенолата мофетил как в качестве терапии первой линии, так и второй. Проведен сравнительный анализ эффективности терапии микофенолата мофетилом и циклоспорином А в качестве препаратов первой линии, представлены данные об эффективности микофенолата мофетила при отсутствии серьезных побочных эффектов.

Глава 4 посвящена подробному обсуждению полученных результатов исследования, их сравнение с результатами опубликованных исследований на данную тематику.

Выводы и практические рекомендации основываются на достаточном количестве фактического материала, имеют научную новизну и практическую значимость. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Вопросы

1. При каких вариантах лечения стероидзависимого нефротического синдрома у детей наблюдается стойкая и длительная ремиссия:

А) при использовании микофенолата мофетила как препарата второй линии после циклоспорина А и глюкокортикостероидов

Б) при использовании микофенолата мофетила как препарата первой линии после глюкокортикостероидов

2. Чем обусловлен ренопротективный механизм действия микофенолата мофетила при нефротическом синдроме у детей по данным литературы?

Заключение

Диссертация Агаронян А.Г. на тему: «Оптимизация иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом», выполненная под руководством д.м.н., профессора Цыгина А.Н., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи

педиатрии по выбору оптимальной безопасной иммуносупрессивной терапии первой линии у детей, демонстрирующих глюкокортикостероидную зависимость. Основные положения исследования обоснованы, обладают научной новизной и практической значимостью. Работа Агаронян Асмик Гамлетовны соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант Агаронян Асмик Гамлетовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (шифр:14.01.08 - Педиатрия),
заведующий нефрологическим отделением ФГБУ
«Федеральный научно-клинический центр детей и
подростков ФМБА России», заведующий кафедрой
педиатрии академии постдипломного образования
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий
ФМБА России»_____ Зокиров Нурали Зоирович

Подпись доктора медицинских наук
Зокирова Н.З удостоверяю
Ученый секретарь ФГБУ «ФНКЦ
ФМБА России», к.м.н._____О.О. Курзанцева

115682, г. Москва, Ореховый бульвар. дом 28
Тел: +7 (499) 725-44-40, e-mail: info@fnkc-fmba.ru
www.fnkc-fmba.ru

«07» мая 2021