ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, проректора по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессора кафедры педиатрии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу Кокиной Марии Юрьевны «Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) – эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими болезнями», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы диссертации

Необходимость и своевременность разработки тематики диссертационного исследования связана с сохраняющейся угрозой новой коронавирусной инфекции (COVID-19), особенно для уязвимых групп пациентов, к которым относятся дети с вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе пациенты ревматическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию. Указанная категория больных подвержена повышенному риску тяжёлого течения COVID-19, формирования осложнений и неблагоприятных исходов. Известно, что наиболее эффективным методом профилактики инфекционных заболеваний, в том числе инфекции SARS CoV-2, является вакцинация, однако, для детей с ревматическими заболеваниями она до сих пор является предметом дискуссии. Известно, что не все пациенты с ревматическими заболеваниями способны сформировать адекватный иммунный ответ, что делает необходимым применение дополнительных мер профилактики.

Однако отсутствие клинических испытаний вакцин против SARS CoV-2 и недостаточный иммуногенный эффект вакцинации, а также риск развития обострения и осложнения основного заболевания (ГФС) у детей с ревматическими болезнями делает невозможным применение активной

иммунизации против COVID-19. Одним из современных методов пассивной иммунизации является использование моноклональных антител, в частности комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба. Однако в детской ревматологии данные о применении данного препарата ограничены, что определяет актуальность исследования, направленного на оценку его эффективности и безопасности у детей с ревматическими заболеваниями.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

В диссертационной работе Кокиной М.Ю. четко сформулирована цель работы - оценить значение пассивной иммунизации двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб), как эффективной и безопасной опции профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у иммунокомпрометированных детей с ревматическими заболеваниями; задачи соответствуют цели работы. Анализ данных проведен с использованием соответствующих статистических методов медицинской статистики, что позволило провести подробный анализ демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Основные положения, выводы и рекомендации работы Кокиной М.Ю. используются в научной и клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования, программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме

диссертации опубликовано 4 научные работы, 2 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Кокиной М.Ю. впервые проведена оценка эффективности и безопасности применения тиксагевимаба+цилгавимаба для пассивной иммунизации против COVID-19 у детей с ревматическими заболеваниями. На основании тщательно проведенного анализа, разнесенного во времени, и с учетом многих признаков доказано, что применение тиксагевимаба+цилгавимаба для пассивной иммунизации против COVID-19 у пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями (юношеский артрит, системная красная волчанка, юношеский дерматомиозит, ювенильная склеродермия и системные васкулиты) является эффективной и безопасной опцией доконтактной профилактики в условиях проведения иммуносупрессивной терапии вне зависимости от стадии болезни.

Автором выявлено, что 54% участников исследования перенесли новую коронавирусную инфекцию в анамнезе, при этом почти половине из них потребовалась отмена противоревматической терапии на фоне течения COVID-19, а у каждого третьего пациента – это привело к обострению основного заболевания. Эти данные служат бесспорным обоснованием необходимости поиска эффективных методов профилактики в данной когорте.

Кокиной М.Ю. зарегистрировано статистически значимое снижение заболеваемости COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниям после проведения пассивной иммунизации - с 54% до 2%. Важно, что защитный эффект сохранялся на протяжении 9 месяцев, что демонстрирует формирование стойкой защиты. Ключевым является тот факт, что эффективность не зависела от активности ревматического заболевания и вида

получаемой иммуносупрессивной терапии, что делает метод применимым для широкой категории пациентов.

Увеличение доли пациентов в ремиссии ревматического заболевания (с 51% до 94%) и значимое снижение индексов активности по широкому спектру ревматических нозологий (JADAS71, JSpADA, SELENA-SLEDAI, DAS, J4S, PVAS) у пациентов, которым проведена пассивная иммунизации против COVID-19, на фоне проводимой комбинированной противоревматической терапии, свидетельствуют о высоком профиле безопасности применения тиксагевимаба в комбинации с цилгавимабом у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста.

Доказано, что доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции препаратом моноклональных антител хорошо переносится без аллергических реакций и иных нежелательных явлений. Этот вывод, сделанный при наблюдении за пациентами с разной активностью, тяжестью заболевания и на фоне разнообразных схем терапии, делает метод безопасным для рутинного применения.

Практическая значимость

В работе детально изложены данные, отражающие эффективность и безопасность применения комбинации моноклональных антител тиксагевимаба+цилгавимаба для пассивной иммунизации иммунокомпрометированных пациентов детского возраста. Полученные результаты представляют ценность для клинической практики, так как могут способствовать формированию более обоснованной и индивидуализированной стратегии защиты данной категории пациентов в условиях сохраняющейся эпидемиологической нестабильности. Предложенный подход к доконтактной профилактике может способствовать снижению частоты тяжелых форм COVID-19, количества госпитализаций и случаев неблагоприятного исхода среди детей с хроническими заболеваниями, что в целом повышает уровень медицинской помощи данной категории пациентов.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Кокиной М.Ю. построена по традиционному плану, состоит из введения, 3 глав, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 224 страницах машинописного текста, иллюстрирован 49 таблицами, 17 рисунками. Список литературы включает 182 источника, из которых 175 – в зарубежных изданиях. Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, в этом разделе сформулированы цель и задачи исследования, доказаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава - обзор литературы, состоит из подразделов, посвященных терапии ревматических заболеваний и сопутствующим инфекционным осложнениями, иммунопатогенезу и особенностям профилактики новой коронавирусной инфекции, мировым данным об эффективности и безопасности применения моноклональных антител для пассивной иммунизации COVID-19.

Вторая глава диссертации посвящена методам исследования и содержит дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, схемы применения тиксагевимаба+цилгавимаба, подробно перечислены анализируемые показатели эффективности и безопасности доконтактной профилактики.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии с использованием представленного дизайна, обеспечивающего решение поставленных цели и задач.

В главе 3, разделенной на разделы, представлены результаты исследования. Каждый раздел начинается с описания задач, поставленных непосредственно к данной части исследования. Глава содержит результаты клинической эффективности применения тигксагевимаба в комбинации с цилгавимабом у пациентов с юношеским артритом и диффузными болезнями

соединительной ткани; в отдельном разделе проведена оценка безопасности пассивной иммунизации COVID-19 тиксагевимабом+цилгавимабом у пациентов с ревматическими заболеваниями с оценкой индексов активности болезни в соответствии со шкалами, принятыми в детской ревматологии.

Далее представлены клинические примеры применения тиксагевимаба+цилгавимаба у пациентов детского возраста с ревматическими заболеваниями.

В главе «Заключение» автор сравнивает результаты, полученные в ходе исследования, с данными мировой литературы. Выводы и практические рекомендации основываются на достаточном количестве фактического материала, характеризуются научной новизной и практической значимостью. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК. В процессе изучения работы, плане дискуссии возникли следующие вопросы диссертанту:

1. Наблюдали ли вы различия в эффективности или переносимости препарата у пациентов, получающих терапию анти-В-клеточными препаратами, которые потенциально могут влиять на персистенцию моноклональных антител?

2. Показана ли вакцинация против COVID-19 пациентам с ЮИА, не получающим иммуносупрессивную терапию и в каком формате?

Заключение

Диссертационная работа Кокиной М.Ю. «Пассивная иммунизация двухкомпонентным препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 (тиксагевимаб+цилгавимаб) - эффективная и безопасная опция профилактики COVID-19 у детей с ревматическими болезнями» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной

актуальной задачи педиатрии и иммунологии по клиническому обоснованию возможности доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции препаратом моноклональных антител к SARS-CoV-2 у детей с ревматическими заболеваниями для снижения риска развития тяжелого COVID-19 и обострения основного заболевания. Диссертация соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования РФ к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Кокина Мария Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.00.09 Педиатрия), профессор, член-корреспондент РАН, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессор кафедры педиатрии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва Балыкова Лариса Александровна

«17» октября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»
Адрес: 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
Тел.: +7 (8342) 24-37-32 E-mail: mrsu@mrsu.ru

Личную подпись Балыковой Л. А. заверяю:
Учёный секретарь учёного совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва"
Кадина
"17" октября 2025 г.