ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Костика Михаила Михайловича на диссертационную работу Кондратьевой Натальи Михайловны «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия; 3.1.27. – Ревматология.

Актуальность темы диссертации

Несмотря на значимый прорыв в терапии различных вариантов ЮИА, в настоящее время, по данным различных исследований, остаются пациенты, не ответившие на терапию стандартными противоревматическими препаратами: БМАРП, генно-инженерными препаратами первого и второго выбора, применение которых регламентировано современными клиническими рекомендациями по лечению пациентов с различными вариантами ЮИА. Современная стратегия терапии основана на необходимости достижения быстрого клинического эффекта с целью улучшения прогноза заболевания, в связи с чем был сформулирован подход «лечение до цели», согласно которому целевыми точками терапии ЮИА является купирование лихорадки через 1 неделю у пациентов с сЮИА, достижение 50% улучшения по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (АКРпеди) к 3 мес. терапии, стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace – к 6 мес. для всех вариантов ЮИА.

Таким образом, недостижение ответа на стандартные методы терапии, ставит перед клиницистами задачу поиска иных возможностей для лечения резистентных вариантов ЮИА.

Помимо эффективности терапии, на качестве жизни пациента и течении его заболевания отражается безопасность проводимого лечения, в связи с чем, является актуальным оценка нежелательных явлений, их структуры и частоты.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Кондратьевой Н.М. на тему «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита» является своевременной, актуальной для врачей педиатров и ревматологов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

В диссертационной работе Кондратьевой Н.М. четко сформулирована цель работы - оценить эффективность и безопасность анти-В-клеточной терапии ритуксимабом как опции лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита, резистентных к стандартным противоревматическим препаратам; 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 Кондратьевой Н.М. 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 5 научных работах, 4 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Кондратьевой Н.М. впервые проведена оценка эффективности и безопасности применения ритуксимаба у пациентов с различными вариантами ЮИА тяжелого течения, резистентного к стандартной противоревматической терапии на большой когорте пациентов.

На основании тщательно проведенного анализа и учетом многих признаков, разнесенного во времени, определены показания к назначению ритуксимаба пациентам с различными вариантами ЮИА и разработаны практические рекомендации по мониторингу, профилактике и лечению нежелательных явлений, развивающихся в условиях терапии ритуксимабом. В соответствии с разработанными рекомендациями повышается вероятность успешного лечения и снижение числа нежелательных явлений терапии.

Выявлено, что терапия ритуксимабом обеспечивает стойкий и длительный контроль над течением болезни более чем у 45% пациентов, вне зависимости от того, первым ГИБП был назначен ритуксимаб или пациент получал предшествующую терапию другими ГИБП.

Установлено, что эффект от терапии ритуксимабом наступает достаточно быстро: уже через 1 мес. достоверно снижается активность заболевания; согласно концепции «лечение до цели» через 3 мес. 50% улучшение по критерям Американского колледжа ревматологов достигается в более чем в 70% случаев; через 6 мес. стадия неактивной болезни по критериям C. Wallace – более чем в 40%, ритуксимаб обеспечивает

стероидсберегающий эффект, позволяя снизить или отменить пероральную и парентеральную терапию ГКС.

У 85% пациентов на фоне терапии ритуксимабом регистируются нежелательные явления, из них 89% – нетяжелые. Инфекционные нежелательные явления наблюдаются более чем у 75% пациентов, их частота зависит от уровня иммуноглобулинов крови; высоких доз пероральных глюкокортикостероидов и сопутствующей иммуносупрессивной терапии. Инфузионные реакции развиваются у 44% пациентов, достоверно чаще – при первой инфузии ритуксимаба, их частота значимо снижается при проведении премедикации ГКС; иные нежелательные явления (наиболее часто представлены нейтропенией и снижением уровня иммуноглобулинов крови) - у 44% пациентов.

Практическая значимость

В работе детально изложены данные, отражающие безопасность проводимой терапии, перечень нежелательных явлений и методы их разрешения, что позволяет сделать выводы о безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ЮИА.

Результаты, полученные в диссертационной работе Кондратьевой Н.М., и отраженные в разработанных автором практических рекомендациях являются значимыми для практикующих врачей, поскольку позволят минимизировать побочные эффекты от тяжелой проводимой иммуносупрессивной терапии ритуксимабом.

Результаты проведенного исследования позволяют более точно проводить профилактические мероприятия, диагностические манипуляции и лечебные мероприятия у детей с различными вариантами ЮИА в условиях терапии ритуксимабом в педиатрической практике.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Кондратьевой Н.М. построена по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 198

страницах машинописного текста, иллюстрирован 35 таблицами, 23 рисунками. Список литературы включает 114 источников, из которых 96 – 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 патогенезу различных вариантов ЮИА, вкладу В-лимфоцитов в иммунопатогенез ЮИА и регуляцию иммунного ответа, современным подходам к терапии различных вариантов ЮИА, применению ритуксимаба в современной клинической практике, мировым данным о безопасности применения ритуксимаба в терапии различных заболеваний.

Вторая глава диссертации посвящена методам исследования и содержит дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, схемы применения ритуксимаба, подробно перечислены анализируемые показатели эффективности и безопасности терапии.

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 эффективности применения ритуксимаба у пациентов с несистемными вариантами ЮИА, с системным ЮИА, в том числе сравнительную оценку эффективности у «биологически наивных» и «биологически ненаивных» пациентов с сЮИА; в отдельном разделе проведена оценка безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ЮИА, описаны все нежелательные явления на фоне терапии, проведен анализ

частоты и сроков развития нежелательных явлений от лабораторных и анамнестических факторов.

В главе 4 изложены клинические примеры применения ритуксимаба у пациентов с различными вариантами ЮИА, иллюстрированные рисунками внешнего вида пациентов и инструментальными данными.

В главе «Заключение» автор сопоставил 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 рецензирования диссертации возник следующий вопрос: Учитывая выраженный иммуноподавляющий эффект ритуксимаба, проводилась ли вакцинация пациентам в исследовании до введения ритуксимаба? И рассматриваете ли Вы возможность проведения вакцинации при решении вопроса о назначении данного препарата?

Заключение

Диссертационная работа Кондратьевой Н.М. «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита» представляет из себя законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача – разработаны и внедрены показания к назначению ритуксимаба пациентам с различными вариантами ЮИА, разработаны практические рекомендации по мониторингу, профилактике и лечению нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом. Соблюдение практических рекомендаций по ведению пациентов в условиях терапии ритуксимабом позволит улучшить эффективность терапии и исходы заболевания, минимизировать осложнения

лечения, что определяет актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы. Диссертация полностью 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 автор Кондратьева Наталья Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.27. Ревматология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия),
профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации Костик Михаил Михайлович

Подпись Костика М.М.
удостоверяется
«24» мая 2024 г.
Нач. отдела делопроизводства СПб ГПМУ
Е.Н. Майорова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская улица, д. 2
Тел.: 8 (812) 295-40-31
E-mail: spb@gpmu.org

«24» мая 2024 г.