«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени Н.А. Насоновой»
д.м.н., профессор, член-корр. РАН
_____А.М.Лила
«04» 06 2024г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» о научно-практической ценности диссертации Кондратьевой Натальи Михайловны на тему «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия; 3.1.27. – Ревматология.

Актуальность темы

Проблема эффективного лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), как одного из наиболее частых и потенциально инвалидизирующих ревматических заболеваний детского возраста, не теряет своей актуальности. Современные схемы фармакотерапии ЮИА предполагают существенную роль инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способных надежно подавлять активность заболевания и оказать болезнь-модифицирующее влияние на течение ЮИА, улучшив его прогноз и качество жизни пациентов. Среди ГИБП, успешно внедренных в клиническую практику детской ревматологии, особое место занимает анти-В-клеточная терапия ритуксимабом, которая в отличие от других препаратов таргетного действия, прошедших сложную процедуру международных рандомизированных исследований и официально зарегистрированных к применению при ЮИА, имеет статус «off-label» в педиатрической ревматологии.

Ритуксимаб – генно-инженерное химерное моноклональное антитело, состоящее на 75% из человеческого и на 25% – из мышиного белка, направленное против антигена CD 20, находящегося В-лимфоцитах. Ритуксимаб успешно применяется в лечении ревматоидного артрита у взрослых и является одним из востребованных ГИБП. Опыт применения ритуксимаба в детском возрасте ограничивается относительно небольшим

количеством наблюдений либо серией наблюдений, главным образом, при лечении системных васкулитов, системной красной волчанки, системного склероза. Для лечения ЮИА у детей ритуксимаб применяется крайне редко, в основном в тех ситуациях, когда использование данной биологической мишени является безальтернативным или предпочтительным с учетом предшествующего фармакоанамнеза либо особенностей течения болезни.

Ритуксимаб вызывает длительную В-клеточную деплецию, что сопряжено с развитием определенного перечня нежелательных явлений. Основные данные по безопасности терапии опубликованы у пациентов с онкопатологией или диффузными заболеваниями соединительной ткани, оценка безопасности терапии ритуксимабом у детей с ЮИА освещена в единичных исследованиях. Тем не менее, практический опыт применения ритуксимаба у детей стремительно накапливается, что ставит в ранг приоритетных задач современной детской ревматологии подведение промежуточных итогов использования ритуксимаба в терапевтических схемах лечения ЮИА по данным крупнейшего федерального центра, занимающегося вопросами детской ревматологии.

Таким образом, проведенное Кондратьевой Н.М. диссертационное исследование представляется актуальным и имеет научную и практическую целесообразность.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии ритуксимабом на большой когорте пациентов с тяжелыми вариантами ювенильного артрита, резистентными к стандартным противоревматическим препаратам. Сформулированы показания для назначения ритуксимаба при ЮИА, разработан протокол мониторинга, профилактики, диагностики и лечения нежелательных явлений, развивающихся в условиях анти-В-клеточной терапии.

Установлено, что применение ритуксимаба обеспечивает стойкий и длительный контроль над течением болезни более чем у 45% пациентов с ЮИА, резистентных к предшествующей терапии БМПРП, другими ГИБП и глюкокортикостероидами (ГКС), что делает моноклональные антитела к CD20+В-лимфоцитам возможной опцией лечения для всех форм ЮИА.

Доказано, что терапия ритуксимабом обладает быстрым эффектом, позволяя уже через 1 мес. после первого введения достигнуть снижения активности заболевания, через 3 месяца - 50% улучшения по критериям Американского колледжа ревматологов в более чем в 70% случаев; а через 6

месяцев - стадии неактивной болезни по критериям C. Wallace более чем в 40%. Стойкая ремиссия длительностью 30 и более месяцев. сохраняется более чем в половине случаев, что позволяет избежать неблагоприятного для детского организма применения стероидов.

Установлено, что у 85% пациентов с ЮИА терапия ритуксимабом развитием нежелательных явлений, в большинстве случаев (89%) – нетяжелы; инфекционные нежелательные явления наблюдаются более чем у 75% пациентов, в основном, в течение первого года терапии, прямо коррелируют со снижением уровня иммуноглобулинов в крови; высокой дозой пероральных глюкокортикостероидов и количеством одновременно применяемых иммунодепрессантов; инфузионные реакции развиваются практически у половины пациентов, достоверно чаще – при первой инфузии ритуксимаба, их частота значимо снижается при проведении премедикации ГКС; иные нежелательные явления наблюдаются у 44% пациентов, наиболее часто проявляются нейтропенией, эритропенией; снижением уровня иммуноглобулинов в крови. Тем не менее, с учетом полученных данных название диссертационной работы, позиционирующее ритуксимаб как однозначно безопасный метод фармакотерапии ЮИА, представляется чрезмерно оптимистичным.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обладают научной новизной и высокой практической значимостью, с учетом масштабности выполненного исследования и репрезентативности изучаемой выборки.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной работы Кондратьевой Н.М. были сформулированы цель и задачи исследования, а полученные в результате выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют.

Диссертация построена по традиционному принципу, содержит введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», 2 главы с результатами (клинические примеры, иллюстрирующие результаты исследования по выбору автора выделены в отдельную главу), заключение с кратким обсуждением полученных результатов исследования, выводами, практическими рекомендациями, список цитируемой литературы.

Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнения, с учетом репрезентативности изучаемой выборки, включающей уникальное по численности количество наблюдений (102 пациента, 286 курсов, 926 инфузий), а также использованные при анализе современные методы статистической обработки. Статистический анализ и визуализация

полученных данных проводились с использованием программы R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, межквартильного размаха, минимальных и максимальных значений; среднее число системных проявлений на 1 случай терапии ритуксимабом с указанием среднего арифметического, стандартного отклонения, минимальных и максимальных значений. Качественные показатели описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для определения наличия взаимосвязи между количественными переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена; между количественными переменными – критерий Вилкоксона для связанных выборок. Между качественными переменными в несвязанных выборках – критерий χ-квадрат и точный критерий Фишера, в связанных выборках – критерий Мак-Немара. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p<0,05$. Оценка безопасности терапии проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений, которая выражена в абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения.

Полученные факты и позволяют актуализировать тактику терапии пациентов с ЮИА, дают представление о нежелательных явлениях, развивающихся на фоне применения ритуксимаба у пациентов с ЮИА, их структуре, частоте и возможностях предотвращения.

Результаты исследования, проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися отечественными и зарубежными литературными источниками. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации и авторефератов – ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, написана хорошим литературным языком, легко читается, вызывая исключительный интерес к предмету исследования, побуждая к новым идеям последующих научных работ в данном направлении.

Результаты диссертационного исследования прошли широкую апробацию и неоднократно докладывались на отечественных и международных научных конференциях, нашли свое отражение в достаточном по объему и общему количеству публикаций в высокорейтинговых научных журналах.

Результаты диссертационной работы используются в повседневной практике ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Кондратьевой Натальи Михайловны на тему «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области педиатрии и ревматологии. Результаты работы могут быть опубликованы в виде методических рекомендаций для врачей, в качестве учебного пособия на курсах повышения квалификации специалистов по специальностям педиатрия, ревматология, а также в качестве важной информации подлежат включению в проект Российских клинических рекомендаций.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертационной работы Кондратьевой Н.М. нет.

Знакомство с содержанием диссертационной работы вызвало следующие вопросы:

1. В названии диссертационной работы подчеркивается безопасность терапии ритуксимабом, хотя результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте нежелательных явлений, инфекционных осложнений (в формулировке автора указаны «осложнения», а не «инфекционные события») и инфузионных реакций. Считаете ли Вы, что указанный в практических рекомендациях большой объем условий и требований к проведению терапии ритуксимабом, уравновешивает данную формулировку в названии диссертации и возможность имплементации результатов исследования в клиническую практику?
2. Требует более подробного уточнения, как осуществлялось формирование выборки пациентов, а именно, все ли пациенты с ЮИА, получавшие ритуксимаб, вошли в окончательный анализ и если нет, по какому принципу осуществлялся отбор.
3. Во взаимосвязи с предыдущим вопросом, необходимо уточнить хронологический период выполнявшихся инфузий ритуксимаба, вошедших в окончательный анализ.
4. С учетом обозначенного в дизайне работы ретроспективного характера исследования, основанного на анализе историй болезни, как удалось соблюсти соответствие контрольным точкам в 1,3,6,12 и далее каждые 6 месяцев подробный анализ показателей эффективности, в том числе субъективные оценки по визуальной

аналоговой шкале и индекс активности ЮИА в версии анализируемого количества суставов?

5. Просьба обосновать используемый режим дозирования ритуксимаба, который отличается от общепринятой ревматологической практики, в частности, при ревматоидном артрите у взрослых.
6. Изучались ли предикторы осложнений, например, какие-либо генетические факторы или сопутствующий фармакоанамнез для развития инфузионных реакций, а для инфекционных осложнений – возможные ассоциации с вакцинальным статусом пациентов, сопутствующей иммуносупрессивной терапией, режимом дозирования ритуксимаба.

С учетом сформулированных вопросов, имеется пожелание к автору при подготовке доклада к защите диссертации дать детальную характеристику включенных в анализ пациентов: по хронологии проводившейся терапии, режиму дозирования, в том числе синхронизации с глюкокортикоидной терапией, возрасту пациентов на момент назначения первого курса лечения ритуксимабом, структуре отмен ритуксимаба по всей группе, детализацией по количеству курсов.

Данные вопросы и замечания имеют дискуссионный характер и ответ на них не будет снижать положительную оценку выполненной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Кондратьевой Натальи Михайловны «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.27. Ревматология, выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И. и д.м.н. Дворяковской Т.М. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по определению показаний к назначению и безопасному применению ритуксимаба у пациентов с тяжелым течением ЮИА, что является значимым для педиатрии и ревматологии.

Диссертационная работа Кондратьевой Н.М. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов 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

Отзыв на диссертацию Кондратьевой Натальи Михайловны обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, протокол №12 от «04 » июня 2024 года.

Заведующий лабораторией ревматических
заболеваний детского возраста
федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
кандидат медицинских наук Никишина Ирина Петровна

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
(ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой)

«04» 06 2024 г.
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Телефон: +7 (495) 109-29-10
E-mail: sokrat@irramn.ru;
Официальный сайт: https://rheumatolog.su/