

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бекетовой Татьяны Валентиновны «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико- иммунологические варианты и методы инновационной персонифицированной терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Ревматология» (14.01.22), выполненной в Федеральном Государственном бюджетном научном учреждении Научно- исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой (115522 Москва Каширское шоссе д. 34А), научный консультант - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович.

Актуальность диссертационной работы Т.В. Бекетовой определяется важностью рассматриваемой проблемы – изучению особенностей клинического течения и прогноза различных вариантов системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), относящихся к наиболее тяжелой жизнеугрожающей аутоиммунной патологии, и разработке методов инновационной персонифицированной терапии этих заболеваний, что в настоящее время мало изучено и представляет большое значение для клинической практики.

Различия между отдельными нозологическими формами АНЦА-СВ не всегда очевидны, прежде всего в манифестный период болезни, что осложняется отсутствием до настоящего времени классификационных критериев (КК) МПА, распространенность которого, по данным зарубежных авторов, в последние десятилетия существенно возросла. Дополнительным затруднением является отсутствие в повсеместно используемой классификации МКБ-10 термина АНЦА-СВ и понятия МПА, ключевым отличием которого от других форм АНЦА-СВ является отсутствие гранулематозного воспаления. В то же время в 2013 г. МПА был включен в перечень заболеваний, при которых в России разрешено применение ритуксимаба (РТМ), химерных моноклональных антител

к CD20+ антигену В-лимфоцитов, и тем самым официально закреплена его нозологическая самостоятельность.

Вместе с тем, несмотря на успешное внедрение новой стратегии с использованием РТМ, задача полного, безрецидивного контроля АНЦА-СВ окончательно не решена. Недостаточно данных, касающихся отдаленных результатов эффективности и безопасности РТМ, не разработаны оптимальные схемы применения его повторных курсов, не выяснены вопросы персонифицированного выбора приоритетной стратегии, оптимального переключения с одной схемы лечения на другую на этапах индукционной и поддерживающей терапии, отсутствуют научно-обоснованные протоколы мониторинга больных АНЦА-СВ.

В связи с этим, диссертационное исследование Бекетовой Татьяны Валентиновны «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико-иммунологические варианты и методы инновационной персонифицированной терапии», посвященное изучению клинико-иммунологических особенностей различных нозологических форм АНЦА-СВ для совершенствования ранней диагностики и методов инновационной персонифицированной терапии, является современным и актуальным.

Научная новизна работы. Автором впервые в мире на основании многолетнего опыта наблюдения крупной когорты больных с различными нозологическими формами АНЦА-СВ (ГПА, МПА, ЭГПА) и различной эпитопной специфичностью АНЦА (аПРЗ, аМПО) разработан алгоритм дифференциального диагноза, позволяющий классифицировать 99% случаев АНЦА-СВ. Впервые продемонстрирована существенная вовлеченность верхних дыхательных путей (ВДП) в преморбидном периоде МПА и ГПА. Впервые в России продемонстрировано, что вариабельность клинического течения и прогноза АНЦА-СВ определяется эпитопной специфичностью АНЦА и наличием или отсутствием гранулематозной воспалительной реакции, при этом наиболее неблагоприятным вариантом является МПА с аПРЗ. Также впервые в России продемонстрировано, что применение

современных схем лечения обеспечивает обратимую/неполную модуляцию иммунных реакций, что обуславливает высокий риск рецидива АНЦА-СВ, в первую очередь при ГПА, и обосновывает необходимость длительной поддерживающей терапии и долговременного динамического наблюдения пациентов.

Диссертантом впервые в мире разработан и внедрен научно обоснованный протокол проспективного долговременного мониторинга больных АНЦА-СВ (НРАВ), который следует рассматривать как методологию и инновационный инструмент персонализированной терапии, соответствующий современной концепции лечения Treat to target.

Главной заслугой диссертанта, выразившейся в научно-практической ценности его работы, является то, что внедрение НРАВ позволило обеспечить преемственность лечения на разных этапах, стационарном и амбулаторном, стабильно воспроизводить цели терапии, включая поддержание устойчивой ремиссии, снижение неблагоприятных реакций, контроль коморбидной патологии, а также аккумулировать информацию, которая может стать отправной точкой для последующих исследований.

Практическая значимость: в результате проведенного исследования определены частота и особенности клинического течения и прогноза различных нозологических форм АНЦА-СВ и выделены их клинико-иммунологические варианты. Исследование продемонстрировало возможность асимптомного течения поражения респираторных органов, отмечена высокая распространенность поражения суставов как манифестного проявления АНЦА-СВ и обосновано включение АНЦА-СВ в круг дифференциального поиска при раннем артрите. Внедрение в клиническую практику предложенного диагностического алгоритма, наряду с определением методом иммуноферментного анализа (ИФА) специфичности АНЦА и выполнением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) респираторных органов у всех больных АНЦА-СВ, будет способствовать совершенствованию диагностики и рациональной терапии АНЦА-СВ. Дано описание редкого варианта поражения легких при МПА —

аМПО, интерстициального легочного фиброза в исходе геморрагического альвеолита. Проанализированы результаты персонифицированной терапии РТМ в рамках протокола НРАВ у большой группы пациентов с АНЦА-СВ и получены уникальные данные высокой эффективности РТМ при всех клинико-иммунологических вариантах АНЦА-СВ, рефрактерном течении заболевания с хорошим профилем безопасности лечения. Продемонстрированы два уникальных случая эффективности двойной анти-В-клеточной терапии РТМ и белимумабом (БЛМ) при ГПА, в том числе при тяжелом рефрактерном поражении легких.

Дальнейшее развитие, разработанного автором научно обоснованного протокола проспективного долговременного мониторинга больных АНЦА-СВ (НРАВ), как федеральной программы, может играть ключевую роль в повышении эффективности лечения АНЦА-СВ, способствовать развитию информационных и телекоммуникационных медицинских технологий для обеспечения пациентам возможности неотложной консультативной и лечебной помощи в экспертных центрах, преемственности на разных этапах терапии, уменьшению фармако-экономических затрат.

Обоснованность и достоверность выводов. Обоснованность и достоверность научных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных Бекетовой Т.В., определяются строгой аргументацией, которая логично вытекает из материалов проведенного исследования. Для выполнения поставленных задач автором использованы современные высокоинформативные методы исследования.

Материал исследования достаточен. Выносимые на защиту положения, выводы диссертации и практические рекомендации обоснованы содержанием работы.

Автореферат диссертации написан литературным языком, читается легко. По теме диссертации опубликовано 40 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России, 10 публикаций в международных научных журналах, 1 монография, главы в 2 монографиях и в 2 клинических руководствах.

Заключение.

Диссертация «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико-иммунологические варианты и методы инновационной персонализированной терапии», представленной Бекетовой Т.В. на соискание ученой степени доктора медицинских наук специальности 14.01.22 – Ревматология, соответствует требованиям, предъявляемым на соискание ученой степени доктора медицинских наук и соответствует шифру специальности 14.01.22 – Ревматология.

доктор медицинских наук,
профессор кафедры пропедевтики
внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский университет»
Минздрава РФ

Аршинов Андрей Владимирович

Подпись Аршинов
зав. кафедрой Уч. секр. Бекетов

