

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Шостак Надежды Александровны на диссертационную работу
Бекетовой Татьяны Валентиновны на тему «Системные васкулиты,
ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими
антителами: клинико-иммунологические варианты и методы
инновационной персонифицированной терапии», представленную
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.22 – Ревматология**

Актуальность темы диссертации

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), являются редкими тяжелыми системными заболеваниями с фатальным прогнозом при отсутствии адекватного лечения. Трудность диагностики АНЦА-СВ обусловлена вариабельностью манифестных клинических проявлений, полиорганностью поражения и разнообразием нозологических форм АНЦА-СВ, включающих гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), распространенность которых в Российской Федерации не изучена. Высокая частота поражения почек при АНЦА-СВ, приводящего к почечной недостаточности и потребности в гемодиализе, офтальмологические осложнения с риском развития слепоты, деструктивное поражение ЛОР-органов не ограничивают актуальность проблемы АНЦА-СВ только ревматологией, но делают ее значимой для других клинических специальностей, в частности нефрологии и отоларингологии.

Несмотря на успехи внедрения стандартной терапии циклофосфаном и глюкокортикоидами прогноз АНЦА-СВ остается неблагоприятным, отмечается высокая частота различных осложнений стандартной терапии, прежде всего инфекционных, что составляет существенную долю в причине смертности больных АНЦА-СВ. Повышение эффективности терапии в последние годы связано с внедрением генно-инженерного биологического анти-В клеточного

препарата ритуксимаба, зарегистрированного в Российской Федерации в качестве показания для АНЦА-СВ. Вместе с тем оптимальные схемы лечения ритуксимабом при АНЦА-СВ не разработаны, его эффективность и безопасность в клинической практике мало изучена, отсутствуют сведения о безопасности терапии ритуксимабом в долгосрочной перспективе.

В связи с этим представленная работа Бекетовой Т.В., в которой подробно изучены различные клинико-иммунологические аспекты АНЦА-СВ и разработаны методы инновационной персонифицированной терапии, несомненно является важной и актуальной.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой цели и задач, адекватностью, комплексностью и последовательностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (253 больных АНЦА-СВ со средней продолжительностью наблюдения от начала заболевания 3 года, максимально 28 лет), применением современных методов статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. Исследование базируется на подробном и тщательном клиническом, морфологическом и иммунологическом обследовании пациентов. Для оценки степени активности АНЦА-СВ и тяжести повреждения органов использованы международные инструменты. Результаты иммунологического исследования у больных АНЦА-СВ сопоставлены с корректной группой сравнения. Исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки и проведено в достаточном объеме.

Впервые в результате подробного клинического анализа выделены преморбидные факторы ГПА и МПА и изучена манифестная фаза заболеваний, что позволило в определенной мере обсуждать участие лимфоидной ткани респираторных органов в инициации АНЦА-СВ. В результате системного обобщения клинических данных и результатов исследования иммунологических

маркеров, принимающих участие в различных звеньях патогенеза АНЦА-СВ, предложена концепция АНЦА-СВ как многофакторного процесса, что приводит к клинической вариабельности АНЦА-СВ и объясняет недостаточную эффективность однонаправленной терапии с высоким риском рецидива.

В ходе тщательного клинического и инструментального обследования пациентов автором разработан алгоритм диагностики нозологических форм АНЦА-СВ, базирующийся на выделении клинических эквивалентов гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита. Клиническая ценность такого алгоритма подтверждена вариабельностью эпитопной специфичности АНЦА, достоверными различиями прогноза в выделенных группах и соответствием собственных данных результатам международных исследований. Анализ клинического течения и прогноза позволил обосновать выделение автором четырех основных клинко-иммунологических вариантов АНЦА-СВ, что представляет важное значение для выбора персонафицированной схемы терапии.

Создание регистра пациентов с АНЦА-СВ, получающих лечение ритуксимабом (НРАВ) и внедрение разработанного протокола регистра как инструмента персонафицированной генно-инженерной биологической терапии ритуксимабом является новым методом, позволившим повысить эффективность лечения и обеспечить его преемственность на стационарном и амбулаторном этапах, что представляет собой решение важной проблемы организации медицинской помощи пациентам с системными васкулитами. Применение в рамках НРАВ поддерживающего лечения повторными курсами ритуксимаба с использованием редуцированных доз не только способствует снижению риска рецидива, нежелательных реакций терапии, но и открывает перспективы для снижения фармако-экономического бремени при лечении АНЦА-СВ

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Результаты проведенного исследования освещены в 62 печатных работах, из них 40 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

для опубликования результатов диссертационного исследования, 10 публикаций в международных научных журналах, в монографии «АНЦА-ассоциированный системный васкулит», главах в книге «Васкулиты и васкулопатии» и в клинических руководствах по нефрологии, рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования были доложены на международных и российских на конгрессах и конференциях.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Бекетовой Т.В. является законченным научным квалификационным трудом, написана в классическом стиле, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, собственные результаты ретроспективно-проспективного и проспективного этапов исследования и их обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения и списка литературы, включающего 525 источника, из которых 21 отечественных и 504 иностранных авторов. Работа изложена на 303 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 таблицами и 47 рисунками.

Во введении обоснована актуальность рассматриваемой проблемы. Цель и задачи сформулированы четко, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы. В первой главе в обзоре литературы обсуждаются современные представления о различных аспектах АНЦА-СВ, в том числе вопросы классификации, патогенеза, диагностики и лечения.

Во второй главе представлена общая характеристика обследованных пациентов и методов исследования включая клинические, современные инструментальные и лабораторные методики. Работа выполнена на достаточном клиническом материале, два этапа исследования, ретроспективно-проспективный и проспективный, включили две связанных группы, состоящих соответственно из 253 и 90 больных АНЦА-СВ. Для мониторинга пациентов в соответствии с протоколом НРАВ использована разработанная автором карта.

В третьей главе приведены результаты ретроспективно-проспективного этапа исследования, включившего 253 больных с доказанной гиперпродукцией АНЦА. Изучены преморбидные и провоцирующие факторы АНЦА-СВ. Уточнен клинический спектр различных вариантов АНЦА-СВ. Проведен анализ данных морфологического исследования. Исследованы показатели, связанные с различным репертуаром Т-клеточного иммунного ответа и маркеры активации/повреждения эндотелия. Проведенный статистический сравнительный анализ прогноза пациентов с учетом нозологической формы и эпитопной специфичности АНЦА позволил обосновать выделение клинико-иммунологических вариантов АНЦА-СВ.

Четвертая глава посвящена анализу проспективного этапа исследования. Статистически обработаны и проанализированы результаты лечения ритуксимабом 90 пациентов с различными клинико-иммунологическими вариантами АНЦА-СВ в соответствии с протоколом НРАВ, который был разработан и внедрен автором как методология и инструмент персонифицированной терапии, что позволило оптимизировать лечение больных АНЦА-СВ, снизить частоту рецидивов и улучшить прогноз.

В пятой главе глубоко и всесторонне проанализированы выявленные закономерности, собственные данные сопоставлены с результатами зарубежных и отечественных исследователей. Раздел написан последовательно и логично.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и хорошо обоснованы. Достаточный клинический материал, современные подходы исследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов. Полученные данные позволили автору сформулировать четкие практические рекомендации. Диссертация изложена хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована.

Принципиальные замечания к работе Бекетовой Т. В. отсутствуют. Однако при знакомстве с работой возникают вопросы, на которые хотелось бы обратить внимание автора.

1. Почему при исследовании показателей Т-клеточного иммунного ответа 17 типа ограничились ИЛ-23 и не изучали содержание в сыворотке крови ИЛ-17?

2. Имеется ли опыт применения риуксимаба у пациентов с АНЦА-негативным ЭГПА, которые не вошли в исследование в соответствии с принятыми критериями включения?

Заключение

Таким образом, диссертация Бекетовой Татьяны Валентиновны на тему: «Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: клинико-иммунологические варианты и методы инновационной персонифицированной терапии», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченным научным исследованием на актуальную тему, содержит новые данные, которые можно классифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему выполненного исследования, его актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости рецензируемая диссертационная работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

заведующая кафедрой факультетской
терапии им. акад. А. И. Нестерова
лечебного факультета ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Шостак Н. А.

« 22 » __ноября__ 2017 г.

Адрес автора отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 г, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел. +7916-142-29-18, e-mail: nshostak44@mail.ru