

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Аршинова Андрея Владимировича на диссертационную работу Меснянкиной Анны Александровны «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно – исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (ФГБНУ НИИР им.В.А.Насоновой) по специальности 14.01.22 – «Ревматология»

Актуальность темы диссертации

Системная красная волчанка в настоящее время остается одним из наиболее сложных для диагностики и терапии заболеваний. Появление новых методов терапии и диагностики способствовало улучшению выживаемости, качества жизни пациентов, способствовало более ранней выявляемости СКВ, следовательно и более раннему назначению полноценного лечения. С появлением генно-инженерных биологических препаратов, направленных на конкретные звенья патогенеза, возникла потребность в выявлении дополнительных лабораторных маркеров эффективности терапии, что вызвало более глубокое изучение патогенеза заболевания. Пристальное внимание заслужили В-лимфоциты, которые являются источниками аутоантител и участвуют во множестве крайне сложных взаимодействий, приводящих к развитию воспаления. Эти данные предопределили необходимость изучения роли и динамики В-лимфоцитов, выявления среди них возможных предикторов течения и эффективности терапии. В настоящее время проводится множество исследований, направленных на изучение В-клеток, однако сведения об исходном содержании и динамике субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой в мировой литературе ограничены единичными публикациями. Таким образом, тема

диссертации Меснянкиной Анны Александровны является весьма актуальной и своевременной для ревматологии.

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

Диссертация Меснянкиной Анны Александровны выполнена на современном научно-методическом уровне. Цель и задачи обоснованы и корректно сформулированы. Достоверность, полученных результатов и положений научной работы, определяются достаточным объемом клинического материала, применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, включая определение субпопуляций В-лимфоцитов на каждом контрольном визите. В работе проведена тщательная сравнительная характеристика субпопуляций В-клеток у пациентов с СКВ и здоровых доноров, с применением современных методов статистического анализа. Проанализировано исходное содержание и динамика В-лимфоцитов, клиничко-лабораторных данных, активности заболевания у пациентов, находящихся на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, что позволило автору выявить определенные закономерности и сформулировать выводы. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается соответствующими актами о внедрении основных результатов в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Научная новизна и значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций для науки и практики

Новизна работы проспективного исследования, выполненной Меснянкиной А.А. заключается в убедительной демонстрации взаимосвязи определенных субпопуляций В-лимфоцитов с клиничко-лабораторными проявлениями СКВ. Выявлены возможные предикторы недостаточной эффективности терапии с применением ритуксимаба.

В работе представлен подробный анализ влияния ритуксимаба и белимумаба на динамику субпопуляций В-клеток в совокупности с клиничским течением СКВ. Эти данные в последующем могут способствовать более

глубокому пониманию патогенеза заболевания, индивидуальному подбору терапии для пациентов с СКВ.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати.

Результаты проведенного исследования освещены в 10 печатных работах, доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, посвященных проблемам ревматологии. Все вошедшие в исследование данные в полной мере отражены в печатных работах.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования.

Диссертация Меснянкиной А.А. является законченным научно-квалификационным трудом, имеет традиционную структуру и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации представлен на 112 страницах. Указанные в работе литературные источники современны, количество их достаточно (всего 160) и соответствуют как теме, так и направлению исследования.

Во введении обоснована актуальность и оценена изученность рассматриваемой проблемы. Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели. Раскрыта научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Указаны сведения об апробации и личный вклад автора.

В первой главе, посвященной обзору литературы, представлены данные о генно-инженерных биологических препаратах, применяемых в терапии СКВ, существующих в настоящее время возможных клинико-лабораторных маркерах эффективности терапии. Во второй части обзора подробно изложены данные о роли и функции различных субпопуляций В-лимфоцитов. Представлены результаты других немногочисленных работ, направленных на выявление среди В-лимфоцитов новых маркеров течения заболевания и эффективности терапии. Автором анализируются в основном те источники литературы, которые имеют непосредственное отношение к цели и задачам исследования, что свидетельствует о глубоком знании предмета исследования.

Глава написана понятным литературным языком, хорошо структурирована, выполнен тщательный анализ современных научных данных.

Во второй главе «материалы и методы» охарактеризована группа больных СКВ, комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования. Описание статистических методов анализа дано достаточно полно и ясно.

В главе диссертационной работы, посвященной собственным результатам исследования, в полном объеме представлены ответы на поставленные задачи. В результатах показаны особенности процентного и абсолютного распределения субпопуляций В-лимфоцитов в зависимости от клинико-лабораторных характеристик заболевания, и сопоставлены с данными здоровых доноров. Такой подробный разбор способствовал дальнейшему анализу и оценке влияния различных генно-инженерных биологических препаратов на субпопуляции В-лимфоцитов. Так, оценка влияния ритуксимаба на базальное содержание и динамику В-лимфоцитов позволила выявить возможный предиктор достижения полной В-клеточной деплеции после курса ГИБП, а именно более низкое исходное значение плазматических клеток, что в дальнейшем может использоваться для подбора необходимой дозы препарата для каждого пациента. Отдельное внимание уделено методу комбинированной терапии ГИБП, автор представил данные о снижении клинико-лабораторной активности заболевания, продемонстрировал в графике динамику В-лимфоцитов на каждого пациента. Отмечено, что такая терапия не сопровождалась серьезными неблагоприятными реакциями или развитием тяжелой инфекции.

Обсуждение результатов исследования представляет собой глубокий анализ собственных данных в сопоставлении с материалами отечественной и зарубежной литературы. В целом, в главе проведено обобщение и осмысление полученных результатов, проанализированы основные положения диссертации. Раздел написан последовательно и логично.

Выводы обобщают представления автора о представленных данных, полностью соответствуют задачам и адекватно отражают полученные

результаты. Основные результаты диссертации неоднократно докладывались на всероссийских и международных ревматологических научных форумах, в силу чего они прошли широкую апробацию.

Диссертационная работа Меснянкиной А.А. является завершенным научным трудом, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Практические рекомендации могут быть применены в практике врача-ревматолога. Достаточный клинический материал, современные методы исследования, адекватный статистический анализ не вызывают сомнений в достоверности результатов исследования и его выводах.

Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации. В автореферате четко отражено содержание работы. Иллюстрированный материал отражает существо проведенных исследований, диссертация и автореферат изложены хорошим литературным языком, легко читаются.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы, не влияющие на общую положительную оценку диссертации:

1. Учитывая значительный возрастной диапазон у пациентов, включенных в исследование (18-68 лет) и длительность течения заболевания, хотелось бы уточнить наличие сопутствующей патологии и соответствующей терапии у обследованных больных.
2. Отмечались ли изменения субпопуляции В-лимфоцитов, на момент включения в исследование, у 10 пациентов, ранее получавших ритуксимаб, в зависимости от суммарной дозы и временного интервала, после проводимого лечения?

Заключение

Диссертация Меснянкиной Анны Александровны на тему «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами», выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Соловьева Сергея Константинович, является законченной научной квалификационной работой, выполненной на актуальную тему, имеющие

значение для развития ревматологии. Диссертация содержит новые научные данные и положения, выдвигаемые для публичной защиты.

По актуальности темы, методологическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Меснянкиной Анны Александровны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденному постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры
пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
Медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Аршинов А.В.

«10» января г. 2019.

Подпись д.м.н., профессора, Аршинова А.В. заверяю.



Адрес автора отзыва: 150000 Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел. +7 (910)972-17-10. Адрес электронной почты: a_arshinov@mail.ru