

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Д. б. н. Д.В. Ребриков

2019 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Меснянкиной Анны Александровны на тему: «Динамика субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с системной красной волчанкой на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами», выполненной при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология

### Актуальность темы исследования

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра аутоантител и цитокинов с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

В основе терапии заболевания лежит применение цитостатической и гормональной терапии, что, безусловно, привело к увеличению выживаемости, улучшению прогноза и течения заболевания. Однако необходимость использования высоких доз препаратов привело к нарастанию риска развития серьезных неблагоприятных реакций, возникновения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, развития необратимых органных повреждений. Разработка и внедрение генно-

инженерных биологических препаратов способствовало решению многих проблем, связанных с неблагоприятным действием ГК и цитостатиков благодаря быстрому достижению низкой активности заболевания, ремиссии, сохранению стабильного течения СКВ и снижению необходимости длительного применения высоких и средних доз ГК. Для лечения СКВ существуют два ГИБП – это ритуксимаб и белимумаб. Они доказали свою эффективность у пациентов с тяжелой рефрактерной для стандартной терапии СКВ, и активно используются в практике ревматолога. Применение ГИБП предопределило поиск новых биомаркеров течения и эффективности терапии среди клеток, на которые они влияют, а именно субпопуляции В-лимфоцитов. В свою очередь, подобный интерес привел к более глубокому пониманию особенностей гомеостаза В-клеток у пациентов с СКВ.

Однако современные исследования и полученные данные о В-лимфоцитах у больных СКВ единичные, недостаточны и малоизучены. Кроме того, исследования проводились в отношении отдельно взятого феномена, а в группы испытуемых в различных исследованиях отличаются по активности, длительности и другим параметрам, что нарушает общее представление о динамике и содержании В-клеток у пациентов с СКВ.

В этой связи исследование, выполненное Меснянкиной А.А., имеет большую теоретическую и практическую значимость, и ее актуальность не вызывает сомнений.

#### **Научная новизна исследований, полученных результатов и выводов.**

На основании проведенного исследования автором продемонстрированы особенности гомеостаза В-лимфоцитов у пациентов с активной СКВ, определена связь между клинико-лабораторным течением заболевания и субпопуляциями В-клеток. В частности, более высокое содержание двойных негативных В-клеток наблюдалось у пациентов с высокой степенью активности заболевания и наличием волчаночного нефрита. Сравнение данных больных с СКВ и здоровых доноров позволило

выявить низкое количество переключенных, высокое количество двойных негативных В-клеток памяти и плазмобластов у пациентов с СКВ, что может способствовать более ранней диагностике этого заболевания в дебюте.

Оценка динамики субпопуляций В-лимфоцитов на фоне терапии ритуксимабом позволило определить и выделить возможный предиктор эффективности проводимого лечения, а именно более низкое содержание плазматических клеток.

Впервые в России продемонстрировано влияние и эффективность последовательного применения ритуксимаба и белимумаба у 7 пациентов с СКВ на клинико-лабораторную активность заболевания, субпопуляции В-клеток.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Объем, структура и уровень представления данных настоящей диссертации являются достаточными. Текст диссертации представлен на 112 страницах, выполнен в соответствии с принятым планом написания диссертационных работ и содержит все необходимые разделы: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, заключение, выводы и практические рекомендации. Литературные источники, представленные в работе, современны, количество их достаточно (всего 160), соответствуют теме и направлению исследования.

Достоверность результатов и положений диссертационной работы определяется четкой формулировкой целей и задач, достаточным объемом клинического материала (75 больных СКВ) рациональностью в обследовании пациентов, применением современных методов статистической обработки материала. Было проведено тщательное динамическое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных. На каждом этапе контроля осуществлено определение субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови методом многоцветной проточной цитофлуорометрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным

мембранным маркерам В-лимфоцитов. Это позволило решить поставленные автором задачи.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам. Практически рекомендации аргументированы и доступны для внедрения в практику.

Результаты диссертационной работы проиллюстрированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Результаты, полученные при выполнении настоящей диссертационной работы, имеют высокий уровень теоретической и практической значимости.

Теоретическая и практическая значимость заключается в том, что полученные данные способствуют анализу и оценке активности заболевания, может способствовать ранней диагностике СКВ и прогнозирования эффективности терапии ГИБП, разработке алгоритма терапии с применением ритуксимаба.

#### **Уровень внедрения и рекомендации по использованию результатов и выводов.**

Материалы исследования были представлены в 10 печатных работах, в том числе 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований. Содержание автореферата отражает все основные положения диссертации.

Основные результаты работы, проведенной в рамках научной темы № 377 «Регистр пациентов с системной красной волчанкой РЕНЕССАНС» (номер государственной регистрации №АААА-А-18-118022020012-7) внедрены и используются в клинике Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

Результаты и выводы диссертационной работы Меснянкиной А.А. можно расценить как значимый вклад в решение задач практического здравоохранения и могут использоваться в практике ревматологов. Материалы диссертаций используются при чтении лекций, проведении круглых столов и практических занятий для врачей и ординаторов.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Меснянкиной Анны Александровны «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 Константиновича, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – изучена роль субпопуляций В-лимфоцитов у больных с системной красной волчанкой, выявлены взаимосвязи между определенными видами субпопуляций В-лимфоцитов с активностью, длительностью, клинико-лабораторными данными СКВ, выявлены определенные типы ответчиков на терапию с применением ритуксимаба.

Существенных замечаний по содержанию и тексту диссертации нет.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Меснянкиной А.А. соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – Ревматология.

Отзыв о диссертационной работе Меснянкиной А.А. обсужден и утвержден на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 5 от «10» января 2019г.).

Диссертация рекомендована к защите по специальности 14.01.22 – «Ревматология».

Заведующая кафедрой факультетской терапии  
им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
Заслуженный врач Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Шостак Надежда Александровна

Подпись профессора Шостак Н.А. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ  
им.Н.И. Пирогова Минздрава России,  
д.м.н., доцент Милушкина О.Ю.



Адрес: 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.: 8(495) 434-14-22; (495) 434-03-29  
e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru) nshostak44@mail.ru