

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заместителя главного врача по лечебной работе Акционерного общества «Европейский Медицинский Центр», **Жиляева Евгения Валерьевича** на диссертационную работу **Литвиновой Марии Александровны** на тему «**Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию**», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность выбранной темы

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) представляют собой группу тяжелых заболеваний с неблагоприятным прогнозом в случаях естественного течения. Ключевым фактором патогенеза заболеваний являются ауто-антитела к цитоплазме нейтрофилов, способные, в том числе, нарушать защитные свойства этих клеток, и, таким образом, нарушать функции врожденного иммунитета. Для лечения этих заболеваний используется активная иммуносупрессивная терапия, включающая высокие дозы глюкокортикоидов (ГК), циклофосфамид, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб. Таким образом, у пациентов с ААВ в силу особенностей патогенеза заболевания и характера лечения можно ожидать значительные нарушения иммунной защиты и высокий риск инфекционных осложнений. Действительно, исследования последних лет показывают, что инфекции выходят на первые места среди причин госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с ААВ. Эти факты определяют высокую актуальность оценки общего риска и изучения предикторов риска инфекционных осложнений у таких больных. Несомненная связь между характером иммуносупрессивного воздействия и спектром угрожающих инфекций. Знание последнего может

оказать неоценимую помощь в проведении непростой дифференциальной диагностики между рецидивом заболевания и инфекционным осложнением.

Другая важнейшая сторона вопроса – разработка подходов к снижению риска инфекций при ААВ. Ввиду высокой важности их для прогноза и качества жизни можно ожидать большого медико-социального эффекта от действенной профилактики инфекционных осложнений. Традиционно используемые подходы предполагают ограничение глюкокортикоидной нагрузки, активную и пассивную иммунизацию, превентивную антимикробную терапию. Однако их эффективность недостаточно определена, как и тактические подходы к персонализированному применению.

Таким образом, можно констатировать, что диссертационная работа Литвиновой Марии Александровны посвящена изучению круга важнейших вопросов ведения пациентов с ААВ, решение которых имеет большое практическое значение.

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

Диссертационное исследование представляет собой совокупность единомоментного и когортного исследований, включивших 118 пациентов с ААВ всех трех нозологий: гранулематозом и полиангитом (ГПА), микроскопическим полиангиитом (МПА) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА). Исследование и анализ результатов проведены в соответствии современными методологическими принципами. Размер когорты, глубину обследования и длительность наблюдения (12 месяцев) следует считать достаточными для решения поставленных задач исследования. Достоверность данных обеспечивалась тщательным сбором информации о течении АНЦА-ассоциированного васкулита, проводимой терапии, сопутствующих заболеваниях, вакцинальном статусе пациентов, оценке активности основного заболевания.

Анализ данных выполнен с использованием современных статистических методов. В обсуждении использованы как собственные результаты, так и анализ данных опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Положения, выносимые на защиту, отражают суть проведенной работы в полной мере. Выводы и практические рекомендации логичны, базируются на результатах представленного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Все вышеперечисленное позволяет считать полученные результаты диссертационного исследования достоверными, а выводы и практические рекомендации обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

На основании результатов тщательного проспективного наблюдения за большой когортой пациентов с ААВ были получены данные о частоте и структуре инфекционных осложнений актуальные для современной российской популяции.

Принципиальной новизной данного диссертационного исследования является применение нового инструмента оценки качества жизни больных АНЦА-ассоциированными васкулитами – специального опросника AAV-PRO, в том числе впервые была проведена оценка влияния перенесенных инфекций, на оценку пациентами качества их жизни.

В рамках исследования впервые на российской популяции пациентов с ААВ была изучена эффективность различных профилактических мероприятий, включая вакцинацию противопневмококковыми вакцинами, пассивную иммунизацию препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб, профилактическую терапию ко-тримоксазолом.

В рамках исследования получены уникальные данные о влиянии ритуксимаба и циклофосфамида на течение инфекции COVID-19 у пациентов с ААВ.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Полученные данные о частоте и структуре инфекционных осложнений, их предикторах у пациентов ААВ позволяют оценивать их общий риск в различные фазы лечения, а также планировать персонифицированную профилактику. Кроме

того они могут быть полезны для проведения дифференциального диагноза между рецидивом заболевания и инфекциями.

В исследовании подтверждена полезность профилактического применения противопневмококковой вакцинации в популяции пациентов с ААВ.

Полученные данные по применению опросника AAV-PRO подтверждают его чувствительность в отношении инфекционных осложнений и обосновывают расширение его применения при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

Результаты диссертационного исследования используются в клинической практике отделений клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), основные положения диссертации включены в материалы лекций и практических занятий кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации

Содержание диссертационного исследования представлено в 5 печатных работах, в том числе 5 опубликовано в изданиях из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН/ВАК/МБЦ (ВАК К1 – 3, Scopus – 2). Результаты диссертации также были представлены в виде стендового доклада на международной конференции 21th International Vasculitis Workshop (Барселона, Испания, 7-10 апреля 2024 г.).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану и включает в себя введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 2 рисунка. Библиографический список включает 214 источников, из которых 48 российских и 166 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, исследует степень разработанности проблемы, ставит цели и задачи, а также определяет новизну, теоретическую и практическую значимость работы, формулирует основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, содержащий основную информацию об АНЦА-ассоциированных васкулитах, современных представлениях об их этиологии и патогенезе, подходах к терапии, а также опубликованные ранее данные зарубежных и отечественных авторов о структуре, частоте, факторах риска инфекционных осложнений в данной когорте пациентов, стратегиях профилактики инфекций.

Во второй главе представлены описания материалов и методов исследования, включая дизайн, критерии включения и исключения. Даны четкие определения регистрируемых инфекционных осложнений, приведены методы оценки активности и повреждения АНЦА-ассоциированных васкулитов, описаны используемые методы статистической обработки информации.

В третьей главе изложены результаты проведенного исследования: демографические характеристики, информация о проводимой терапии, вакцинальный статус, оценка активности АНЦА-ассоциированного васкулита. Описание результатов проспективного наблюдения включает данные о структуре и заболеваемости инфекционными осложнениями, определение факторов риска развития тяжелых инфекций, госпитализации при COVID-19, результатах проведения пассивной иммунизации препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб. Отдельное внимание уделено оценке качества жизни пациентов с применением специального опросника.

В четвертой главе содержится обсуждение полученных результатов исследования, а также сопоставление их с ранее опубликованными данными с привлечением значительного числа отечественных и зарубежных источников.

Раздел «Выводы» представлен 5 положениями, основанными на полученных результатах и соответствующими поставленным целям и задачам.

Практические рекомендации основываются на полученных собственных результатах, ясно сформулированы и наглядно демонстрируют возможность применения полученных данных в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Текст автореферата изложен на 24 страницах. Для облегчения восприятия материала приводятся рисунок и таблицы. Содержание автореферата отражают основные положения, методы и наиболее значимые результаты диссертационного исследования, что позволяет получить общее представление о проведенной работе.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве дискуссии предлагается следующий вопрос:

- В рамках однофакторного анализа обращает на себя внимание выявленный «негативный эффект» вакцинации против COVID-19, не получивший достаточных комментариев в обсуждении. Как, по Вашему мнению, можно объяснить связь вакцинации и рисков госпитализации пациентов при COVID-19?

Заключение

Диссертационное исследование Литвиновой Марии Александровны «Структура и факторы риска инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по определению структуры инфекционных осложнений в российской когорте пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, выявлению факторов риска их развития, определению вакцинального статуса в реальной клинической практике и оценке качества жизни пациентов. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Литвинова Мария Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Заместитель главного врача по лечебной работе

Акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»,

доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессор

Жиляев Евгений Валерьевич



«01» октября 2025 года

Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр» (АО «ЕМЦ»).

129090, Российская Федерация, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.

Телефон: +7 (495) 933-66-55.