

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» **Прокопенко Елены Ивановны** 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

Активное внедрение иммуносупрессивных препаратов и генно-инженерной биологической терапии в клиническую практику лечения АНЦА-ассоциированных васкулитов существенно повысило значимость проблемы коморбидных инфекций у данных пациентов, наиболее частыми из которых являются инфекции дыхательных путей. Несмотря на то, что инфекционные осложнения часто встречаются в данной когорте пациентов, а также вносят существенный вклад в летальность, опубликованные ранее исследования, посвященные изучению факторов риска и структуры инфекций у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, демонстрируют значительную неоднородность и противоречивость полученных данных, которые могут быть связаны с преимущественно ретроспективным дизайном проведенных исследований, различиями в продолжительности периода наблюдения, определения и методах регистрации инфекций.

Пандемия COVID-19 стала новым вызовом и еще больше привлекла внимание к проблеме проведения иммуносупрессивной терапии, в том числе при

системных васкулитах, поскольку уже в первых отчетах профильных организаций сообщалось о более высокой по сравнению с общей популяцией смертности от COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, сопоставимой с таковой у пациентов на гемодиализе или после трансплантации почки.

Таким образом, актуальность выбранной темы не вызывает сомнений, так как развитие инфекционных осложнений является не только распространенной причиной летальности среди данных пациентов, но также ограничивает полноценное проведение иммуносупрессивной терапии, что существенно влияет на прогноз течения заболевания. Важным аспектом проведенного исследования является получение данных о структуре инфекционных заболеваний на российской выборке пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, а также изучение факторов риска их развития и влияние инфекций на оценку качества жизни пациентов.

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

Исследование проведено на обширном клиническом материале. Проспективная часть, посвященная изучению структуры инфекционных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, включала 118 человек. Преимущество исследования заключается в тщательном изучении анамнеза пациентов, а также ежемесячных контактах с пациентами с целью получения информации о проводимой терапии, вакцинациях и перенесенных инфекционных осложнениях.

Дизайн и методология исследования тщательно спланированы и подробно изложены в соответствующих разделах диссертации. Анализ данных выполнен с использованием современных методов статистической обработки данных. При интерпретации и обсуждении результатов использованы как собственные данные, так и большое количество отечественных и зарубежных источников.

Положения, представленные для защиты, отражают суть проведенной работы в полной мере. Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам. Все вышеперечисленное позволяет считать полученные результаты достоверными, а выводы и практические рекомендации обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

С учетом целей и задач исследования, впервые для российской когорты пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами было проведено проспективное исследование с оценкой структуры инфекционных осложнений, а также определены наиболее частые варианты как нетяжелых, так и тяжелых инфекций, исследованы их факторы риска.

Принципиальной новизной данной работы является оценка качества жизни пациентов с помощью специального валидированного опросника AAV-PRO как при включении в исследование, так и спустя 12 месяцев наблюдения с последующим определением влияния сопутствующих инфекций на качество жизни у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами.

Особый интерес представляет определение вакцинального статуса пациентов в реальной клинической практике, а также исследование роли пассивной иммунизации в качестве профилактики COVID-19.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Полученные данные демонстрируют высокую частоту инфекционных осложнений, в том числе тяжелых, у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и подчеркивают их сохраняющуюся актуальность как фактора неблагоприятного исхода при этих заболеваниях. Учитывая наибольший вклад инфекций дыхательных путей в общую структуру инфекционных осложнений, предлагается в обязательном порядке проводить их дифференциальную диагностику с поражением легких в рамках активности АНЦА-ассоциированного

васкулита, особенно в индукционную фазу терапии. Кроме того, более широкий охват пациентов вакцинацией против гриппа и пневмококка и профилактическое назначение ко-тримоксазола пациентам с наличием факторов риска также могут снизить распространенность инфекционных осложнений, что представляет интерес для практического здравоохранения.

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 диссертации освещено в 5 печатных работах, в том числе 5 работ в изданиях из Перечня, рекомендованного Ученым советом РУДН/ВАК/МБЦ (ВАК K1 – 3, Scopus – 2). Результаты исследования также были представлены 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, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста. В работе содержится 31 таблица и 2 рисунка. Библиографический список содержит 214 источников, из которых 48 российских и 166 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, анализирует степень разработанности темы исследования, формулирует цели и задачи, а также

определяет новизну, теоретическую и практическую значимость работы, излагает основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен обзор литературы, где представлены основные сведения об АНЦА-ассоциированных васкулитах, современных подходах к их терапии, а также данные о структуре и частоте инфекционных осложнений при данных заболеваниях и подходы к их профилактике, представленные в мировых и отечественных исследованиях.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Описан дизайн исследования, даны критерии включения и исключения, определения регистрируемых инфекций, методы оценки активности и повреждения в рамках АНЦА-ассоциированных васкулитов. Следует также отметить разнообразие современных методов статистической обработки данных, которые обеспечили надежность и достоверность полученных результатов.

В третьей главе описаны результаты проведенного исследования. Приводится анализ демографических данных, а также проспективной части исследования и их интерпретация. В частности, приведены характеристики структуры инфекционных осложнений, заболеваемости, произведено сравнение групп пациентов с тяжелыми инфекциями и без них, определены факторы риска развития тяжелых инфекций. Отдельное внимание уделено факторам риска госпитализации пациентов с COVID-19, а также результатам проведенной пассивной иммунизации против коронавирусной инфекции препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб.

В четвертой главе приведено обсуждение полученных результатов с привлечением большого числа отечественных и зарубежных литературных источников. Продемонстрировано соответствие находок автора мировым данным.

Изложение в диссертации структурированное, выводы основаны на фактическом материале и соответствуют поставленным целям и задачам. Практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов,

хорошо сформулированы и доступно отображают возможности применения полученных данных.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Текст автореферата состоит из 24 страницы. В качестве иллюстраций приведены 1 рисунок и 11 таблиц, которые облегчают восприятие материала. В автореферате изложены основные положения проведенной исследовательской работы, представлены методы и наиболее значимые результаты, что позволяет получить общее представление о проведенной работе.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве дискуссии предлагаются вопросы:

1. Сохраняет ли своё значение пассивная иммунизация пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами против COVID-19 в настоящее время, когда заболевание в общей популяции приобрело черты сезонной инфекции?
2. Отмечено, что 105 пациентов имели по крайней мере одно сопутствующее хроническое заболевание, среди которых самыми распространенными были артериальная гипертензия (n=66), хроническая болезнь почек (n=45) и ожирение (n=30). Хотелось бы уточнить: хроническая болезнь почек существовала до развития АНЦА-ассоциированного васкулита (например, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия и т.д.) или была ассоциирована с хронизацией поражения почек в рамках самого васкулита? Возможно, это было сочетанное поражение?

Заключение

Диссертация 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 данной когорте пациентов, выявлению их факторов риска и оценке влияния на качество 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:

доктор медицинских наук (14.01.24. Трансплантология и искусственные органы; 14.00.27. Хирургия),
профессор кафедры трансплантологии,
нефрологии и искусственных органов факультета
усовершенствования врачей ГБУЗ МО
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Прокопенко Елена Ивановна



«30»

сентября 2025 г.

Подпись Прокопенко Е.И. заверяю
Ученый секретарь ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»
доктор медицинских наук, профессор



Берестень Наталья Фёдоровна

«30»

сентября 2025 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2. Телефон: +7 (499) 674-07-09, сайт: <https://www.monikiweb.ru>; эл. почта: mz_moniki_info@mosreg.ru