

В диссертационный совет 21.1.025.01, при ФГБУ
«НМИЦ детской гематологии, онкологии и
иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента Российской академии наук Алексеевой Екатерины Иосифовны на диссертационную работу Аведовой Асмик Яковлевны на тему «Применение иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения в терапии детей с первичными иммунодефицитными состояниями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы диссертационной работы

Врожденные дефекты иммунной системы (более старое название – первичные иммунодефициты) – редкие генетически детерминированные заболевания с широким спектром клинических проявлений с манифестацией в разном возрасте. В настоящее время выявлено более 500 генетических дефектов, лежащих в основе врожденных дефектов иммунной системы.

Для большинства комбинированных иммунодефицитных состояний и всех дефектов гуморального иммунитета характерно нарушение антителообразования, что обуславливает высокую частоту развития тяжелых жизнеугрожающих инфекционных осложнений.

Золотой стандарт лечения пациентов с дефицитом сывороточных иммуноглобулинов или нарушением специфического антителообразования в рамках врожденных дефектов иммунитета – заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов.

Многолетний мировой опыт демонстрирует высокую эффективность заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, которая обеспечивает повышение общей выживаемости пациентов с врожденными дефектами иммунитета, прежде всего за счет достижения контроля над тяжелыми инфекционными осложнениями.

Со второй половины XX века в клинической практике для заместительной терапии используются преимущественно иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ).

Иммуноглобулины для подкожного введения (ПКИГ) с доказанным профилем эффективности и безопасности разработаны относительно недавно.

Возможность проводить заместительную терапию ПКИГ в домашних условиях, отказаться от регулярных госпитализаций в стационар для проведения инфузии, исключить из жизни ребенка постоянную катетеризацию вен для проведения инфузии внутривенного иммуноглобулина и тем самым повысить качество жизни пациентов с врожденными дефектами иммунитета – неоспоримые преимущества препаратов иммуноглобулина для подкожного введения.

Ручной метод обеспечивает выполнение инфузии подкожного иммуноглобулина без технических приспособлений с использованием минимального расходного материала (шприцы, иглы-бабочки), индивидуализированный для каждого пациента подход к скорости введения препарата, снижение экономических затрат на расходные материалы для помпы.

В настоящее время Российский регистр первичных иммунодефицитов насчитывает более 6 тыс. пациентов, из которых около 60% нуждаются в проведении регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, что делает особенно актуальным внедрение терапии ПКИГ ручным методом в домашних условиях на территории Российской Федерации, учитывая удаленность стационаров в ряде регионов, северные

климатические условия на большинстве территорий, отсутствие медсестринской службы на дому.

До настоящего времени опыт применения ПКИГ на территории Российской Федерации ограничен несколькими пациентами. В связи с этим большой практический интерес и клиническую значимость представляет возможность реализации единовременного перевода большой группы пациентов детского возраста с врожденными дефектами иммунитета с заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином на подкожную форму, что и определило актуальность настоящего исследования, целью которого явилась оценка возможности реализации перехода с внутривенного иммуноглобулина на подкожный в заместительной терапии детей с врожденными дефектами иммунитета в условиях реальной клинической практики Российской Федерации, а также оценка эффективности, безопасности и влияния этой терапии на качество жизни пациентов.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые в Российской Федерации на большой гетерогенной группе пациентов детского возраста с врожденными дефектами иммунитета продемонстрирована возможность единовременного перехода с заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином на подкожную форму препарата с использованием ручного метода инфузии; проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности заместительной терапии внутривенным и подкожным иммуноглобулином с использованием ручного метода инфузии, продемонстрирована возможность безопасного применения подкожного иммуноглобулина с использованием ручного метода инфузии у пациентов с тромбоцитопенией и с поражением кожных покровов, проведена оценка качества жизни пациентов с врожденными дефектами иммунитета при переходе с терапии внутривенным иммуноглобулином на подкожную форму с ручным методом инфузии в домашних условиях и

сравнительная оценка разных способов доставки подкожного иммуноглобулина у пациентов с врожденными дефектами иммунитета.

Достоверность полученных результатов обеспечивается значительным объемом выборки, включающей 217 пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом ВДИ. Репрезентативность собранных данных, а также корректный выбор методов статистической обработки в соответствии с поставленными задачами способствуют высокой надежности и валидности проведенного анализа.

Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность и безопасность терапии подкожным иммуноглобулином у пациентов с разными формами врожденных дефектов иммунитета.

На фоне подкожного введения иммуноглобулина ручным методом в домашних условиях в сравнении с терапией внутривенным иммуноглобулином в стационарных условиях достоверно снизилась частота развития тяжелых инфекционных осложнений, поддерживалась стабильно более высокая концентрация сывороточного IgG; сократилось число системных реакций на введение препарата (с 12,3% на фоне терапии ВВИГ до 1,3% на фоне терапии ПККИГ), улучшилось качество жизни пациентов с разными формами врожденных дефектов иммунитета.

Научная новизна и степень достоверности результатов проведенного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

В ходе исследования научно обосновано и доказано, что терапия подкожным иммуноглобулином с использованием ручного метода инфузии – эффективный метод лечения в отношении поддержания стабильной концентрации сывороточного иммуноглобулина G (IgG), защите от инфекционных осложнений и связанных с ними событий (применение системной антибактериальной терапии, стационарное лечение инфекционных

осложнений) и может являться альтернативой терапии ВВИГ для детей с разными формами врожденного дефекта иммунитета, в том числе для пациентов с тромбоцитопенией и специфическим поражением кожных покровов в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации.

Несомненное значение полученных результатов для практического здравоохранения, определяют: реализация единовременного перехода с терапии ВВИГ на терапию ПКИГ с использованием ручного метода инфузии и ее высокая эффективность и безопасность у пациентов детского возраста с разными формами ВДИ на территории Российской Федерации; хорошая приверженность к терапии ПКИГ с использованием ручного метода инфузии в домашних условиях и улучшение качества жизни детей, в особенности проживающих в северных регионах Российской Федерации; отсутствие значимых отличий в эффективности, безопасности и приверженности к терапии ПКИГ с использованием ручного метода доставки препарата и с помощью специализированной помпы.

На основании результатов исследования разработаны методические пособия для пациентов и их родителей, в которых освещаются особенности терапии ПКИГ ручным методом в домашних условиях.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа Аведовой Асмик Яковлевны построена по традиционному плану и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, а также выводы, практические рекомендации, список сокращений и список используемой литературы. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 11 таблицами и 31 рисунком. Библиография содержит 122 ссылки, в том числе 13 отечественных источников и 109 на иностранных языках.

Во введении автором сформулированы цель и задачи исследования, обозначена научная новизна, практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены необходимые данные для формирования понимания актуальности темы исследования, детально описана общая характеристика особенностей заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов пациентов с ВДИ. В подробной форме изложена эволюция методики заместительной терапии, в том числе приведены последние исследования по оценке эффективности и безопасности заместительной терапии ПКИГ.

В главе «Материалы и методы» представлена детальная характеристика выборки пациентов, включенных в ретроспективную и проспективную фазы исследования. Автором охарактеризован алгоритм и дизайн исследования, описаны методы исследования, приведены критерии оценки эффективности и безопасности терапии, а также качества жизни пациентов.

Результаты исследования изложены в третьей главе. Проведен подробный анализ практических аспектов применения ПКИГ с использованием ручного метода инфузии в домашних условиях. Достоверно доказана возможность единовременного перехода с терапии ВВИГ на терапию ПКИГ ручным методом. Показана важная роль обучающих мероприятий для пациентов и их родителей, результатом которой является высокая приверженность пациентов к терапии.

Диссертантом проведен анализ эффективности терапии ПКИГ в сравнении с ранее проводимой терапией ВВИГ. Результаты анализа показали, что при использовании эквивалентных с ВВИГ ежемесячных доз ПКИГ достигаются достоверно более высокие стабильные концентрации сывороточного иммуноглобулина G, при этом значительно снижается частота системных реакций, развивающихся в ответ на введение иммуноглобулина. Не менее важным результатом работы является улучшение качества жизни

пациентов, перешедших на заместительную терапию ПКИГ в домашних условиях.

В главе «Обсуждение результатов» автор обобщает и анализирует полученные данные. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Подтверждение публикации основных результатов в научной части

По теме диссертационного исследования опубликовано 4 работы, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки высшего образования Российской Федерации, 1 статья в зарубежном журнале, индексируемом реферативными базами данных Web of Science и Scopus.

Заключение

Диссертационная работа Аведовой Асмик Яковлевны на тему «Применение иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения в терапии детей с первичными иммунодефицитными состояниями», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации заместительной терапии иммуноглобулином для подкожного введения у пациентов с разными формами врожденных дефектов иммунитета.

Диссертационная работа Аведовой Асмик Яковлевны имеет большую ценность для отечественной педиатрии/иммунологии, так как позволяет улучшить качество жизни пациентов с врожденными дефектами иммунитета, находящихся на заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

По актуальности, объему проведенных исследований и детальности анализа, научной новизне, практической значимости настоящая диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 со всеми последующими изменениями в редакциях, а ее автор Аведова А.Я., заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
профессор, руководитель НИИ детской ревматологии,
заведующая ревматологическим отделением

Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«24»ноября 2025 г.

Алексеева Екатерина Иосифовна

Подпись Алексеевой Екатерины Иосифовны заверяю:

Ученый секретарь Национального медицинского исследовательского центра
здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор РАН



Винярская Ирина Валериевна

Адрес организации: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, Ломоносовский проспект 2, стр.1

Телефон (495) 967-14-20

E-mail: alekatya@yandex.ru

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации Аведовой Асмик Яковлевны на тему «Применение иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения в терапии детей с первичными иммунодефицитными состояниями», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.2.7. Иммунология и защищаемой в диссертационном совете 21.1.025.01.

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности)	Ученое звание (по специальности)	Основные работы, опубликованные в рецензируемых журналах за последние 5 лет
Алексеева Екатерина Иосифовна	1962, Российское	Руководитель НИИ детской ревматологии, Заведующая ревматологическим отделением федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, стр.1 Телефон (495) 967-14-20 E-mail: alekatya@yandex.ru	Доктор медицинских наук, Код специальности-14.00.09 Специальность- Педиатрия	Член-корреспондент РАН, профессор	1. Алексеева, Е.И. Прединдикторы ремиссии при лечении генно-инженерными препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений./ Е.И.Алексеева , Т.М.Дворяковская, К.Б.Исаева и соавт.//Педиатрия им. Г.Н.Сперанского.-2019-Т.98-№3-С.60-66. 2. Алексеева Е.И. COVID-19 ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма»)/ Е.И.Алексеева , Р.Ф.Тепяев и соавт.// Вестник Российской академии медицинских наук.- 2021-Т.76-№1-С. 51–66 3.Цулукия И.Т. Отмена ингибиторов фактора некроза опухоли-α при достижении лекарственной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений./ И.Т.Цулукия, Е.И. Алексеева , Т.М.Дворяковская.//Вопросы практической педиатрии.-2022-Т.17-№4-С.48–58. 4. Alexeeva E. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study./ E.Alexeeva , M. Shingarova, T.Dvoryakovskaya et al.// Front Med.-2023 Vol.15-№10:1257045.

					5.Шингарова М.Ш. Особенности клинических и лабораторных проявлений недифференцированных аутовоспалительных заболеваний у пациентов – носителей вариантов в генах, ассоциированных с аутовоспалением./ Т.М.Дворяковская,К.Б.Исаева... Е.И.Алексеева ./ Вопросы практической педиатрии.-2024-Т.19-№5-С. 21–44.
--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК. На обработку персональных данных согласна.

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН,
профессор, руководитель НИИ детской ревматологии,
заведующая ревматологическим отделением
Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Екатерина Иосифовна Алексеева

Подпись Алексеевой Екатерины Иосифовны заверяю:

Ученый секретарь Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор РАН



Винарская Ирина Валериевна

«24» ноября 2025 года