

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО СПбГПУ
Минздрава России
Д.м.н., доцент Д.О. Иванов

«27» сентября 2019г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Мамутовой Анны Владимировны на тему: «Предикторы ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы

За последние два десятилетия с появлением генно-инженерных биологических препаратов терапия ювенильного идиопатического артрита претерпела большие изменения. Теперь стало возможным управлять течением заболевания и обеспечивать ремиссию болезни у 80% пациентов. Однако по-прежнему не во всех случаях удается подобрать адекватную терапию для пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. В первую очередь это связывали с вариантом ЮИА. Когда стали понятны значимые отличия ЮИА с системным началом от других вариантов, их стали изучать отдельно. Однако и при терапии пациентов с ЮИА без системных проявлений необходимо выявление факторов, влияющих на эффективность генно-инженерных биологических препаратов. Среди них выделяют

демографические, клинические, лабораторные, а в последнее время появляются исследования, посвященные генетическим факторам. Наиболее изучены предикторы ответа на терапию этанерцептом. В связи с разными результатами в исследованиях, нет четких рекомендаций в каких именно случаях выбирать этанерцепт. Предикторы ответа на адалимумаб и тоцилизумаб у пациентов с ЮИА без системных проявлений мало изучены.

Этанерцепт, адалимумаб и тоцилизумаб рекомендованы для использования у пациентов с ЮИА без системных проявлений в первой линии биологической терапии. Отсутствуют алгоритмы лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия, повышающие вероятность достижения ремиссии у конкретного пациента. Отсутствуют алгоритмы коррекции терапии после первичного назначения генно-инженерного биологического препарата.

Всё вышесказанное обуславливает актуальность, научную и практическую целесообразность диссертационного исследования Мамутовой А.В.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Автором оценена частота достижения 90% улучшения по критериям АКРпеди, стадии неактивной болезни/ремиссии в соответствии с критериями C.Wallace и JADAS71 в течение 12 месяцев терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНО α (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНО α (адалимумабом) и к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Автором выявлены демографические и клинические предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных

проявлений. Они включают возраст дебюта ЮИА, факт применения генно-инженерных биологических препаратов в анамнезе и причины их отмены, длительность заболевания, число суставов с активным артритом и наличие увеита на момент старта терапии.

Автором определены «ранние» предикторы развития ремиссии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в условиях лечения этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. Они включают положительную динамику показателя индекса JADAS71, числа суставов с активным артритом, балла состояния здоровья по ВАШ по мнению родителя/пациента, показателя сывороточного уровня СРБ, улучшение по критериям АКРпеди через 1 месяц биологической терапии.

Полученные в ходе исследования результаты позволили впервые разработать алгоритм персонализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия (этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов и «ранних» предикторов ответа на биологическую терапию.

Разработанный алгоритм обеспечивает персонифицированный подход в терапии ювенильного идиопатического артрита как при первичном назначении генно-инженерных биологических препаратов, так и помогает при решении вопроса о необходимости коррекции терапии.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной научной работы Мамутовой А.В. четко сформулированы задачи исследования, из которых логически вытекают полученные выводы и практические рекомендации. Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнений, так как при их анализе использовались современные методы статистической обработки с использованием пакета программ R-Studio версия 1.0.136 (Free Software

Foundation Inc., США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Для определения предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включали показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p < 0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы. Модель ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами строилась с пошаговым расширением путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике и скорректированному коэффициенту детерминации. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов и 95% доверительного интервала. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований, полученные автором, детально проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной работе отделения ревматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Мамутовой А.В. нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Какие, по Вашему мнению, предикторы ответа являются наиболее значимыми для выбора генно-инженерных биологических препаратов у

пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений?

2. Согласны ли Вы, что смена генно-инженерного биологического препарата у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений должна производиться через 3 месяца неэффективности проводимой биологической терапии, как указано в современных клинических рекомендациях?

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Мамутовой Анны Владимировны на тему: «Предикторы ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области детской ревматологии. Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования по детской ревматологии.

Заключение

Диссертация Мамутовой Анны Владимировны «Предикторы ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия, выполненная под руководством чл.-корр. РАН, профессора, д.м.н. Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача

по оптимизации и персонализации терапии пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Диссертационная работа Мамутовой А.В. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Мамутовой Анны Владимировны обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, протокол № 11 от «25» мая 2019 года.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент


Костик Михаил Михайлович

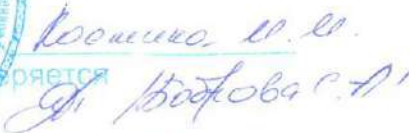
« » _____ 2019г

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Телефон: +7 (812) 295-06-46.

E-mail: spb@gpma.ru




Мамутова А.В.

20__ г.