

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы Бзаровой Татьяны Маратовны
на тему: «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении
ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание
ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия»
14.01.22 — «Ревматология».**

Диссертационная работа Бзаровой Т.М. посвящена одной из наиболее актуальных проблем педиатрической ревматологии – лечению ювенильного идиопатического артрита. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ювенильного идиопатического артрита лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые проявляются определенной клинической картиной, снижением качества жизни и нередко тяжелой инвалидизацией.

Прогресс медицинской науки позволил пересмотреть взгляды на прогноз и течение ЮИА. В последние годы накапливается все больше фактов свидетельствующих о том, что применение современных высокоэффективных методов лечения позволяет индуцировать ремиссию заболевания в достаточно короткие сроки, значительно повысить качество жизни и улучшить отдаленный прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания.

Изучению эффективности и безопасности принципиально новых подходов к терапии ювенильного идиопатического артрита и посвящена диссертационная работа Бзаровой Т.М. Автором поставлена чрезвычайно актуальная для педиатрии и ревматологии цель – разработать и внедрить в детскую ревматологическую практику технологию применения генно-

инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО α для лечения ЮИА без системных проявлений.

В исследовании изучена эффективность и безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов – химерных и гуманизированных моноклональных антител (инфликсимаба и адалимумаба) и растворимых рецепторов к ФНО α (этанерцепта) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с использованием единых многокомпонентных критериев (Американской коллегии ревматологов, интегративного показателя активности ЮИА JADAS71 и критериев ремиссии С.Wallace). Несомненным достоинством работы является то, что автору удалось включить в исследование большое число пациентов с ЮИА без системных проявлений (n=964).

Проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности ингибиторов ФНО α при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) артрите, а также монотерапии ФНО α блокатором и его комбинации с метотрексатом при ЮИА без системных проявлений.

Важным аспектом работы является изучение эффективности и безопасности «переключения» на второй ингибитор ФНО α при первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата. Бзаровой Т.М. проанализированы частота и сроки индукции ремиссии при применении первого и второго ФНО α блокаторов, частота нежелательных явлений при «переключении» на второй препарат, риск прекращения терапии в зависимости от отмены первого препарата.

Автором впервые разработан алгоритм назначения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ЮИА без системных проявлений, не предусматривающий применение пероральных и внутрисуставных глюкокортикоидов в качестве препаратов первого выбора.

Автореферат диссертации Бзаровой Т.М. на тему «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита» написан по традиционному плану и отражает основные положения диссертации. В работе Бзаровой Т.М. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Дана исчерпывающая клиническая характеристика пациентов, четко описаны использованные клинические и лабораторные методы обследования, а также методики оценки эффективности и безопасности проводимой терапии. Достоинством работы является использование широкого спектра статистических методов для обработки полученного материала. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Практические рекомендации написаны подробно и являются закономерным итогом проведенной научно-исследовательской работы.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 90 публикациях, 41 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследования доложены на российских и международных педиатрических и ревматологических научных форумах. Автореферат написан хорошим литературным языком, читается с интересом.

В целом, диссертационная работа Бзаровой Татьяны Маратовны «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита» является законченной научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном методическом уровне. В работе решена важная для педиатрической ревматологии задача: разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику технологии применения генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО α для лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Основные

положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научную практическую значимость.

Она полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Бзарова Татьяна Маратовна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 — «Ревматология».

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии имени профессора И.М.Воронцова ФП и ДПО, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новик

Геннадий Айзикович

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
Тел.:(812) 2951404 e-mail: ga_novik@mail.ru

« 30 » апрель 2015 г.

Личную подпись д.м.н., профессора Г.А.Новика заверяю



Новик Г.А.
удостоверяется
А. Водовое С. #1
30 04 2015 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бзаровой Татьяны Маратовны на тему: «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия»

14.01.22 — «Ревматология».

Диссертационная работа Бзаровой Т.М. дает ответы на ряд актуальных вопросов. Известно, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — мультифакторное, тяжелое, хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, со сложным аутоагрессивным патогенезом. На всех этапах иммунного воспаления ключевую роль играет цитокиновый каскад. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) является одним из важных цитокинов в патогенезе ЮИА. Многочисленные провоспалительные эффекты ФНО α свидетельствуют о том, что он может быть одним из ключевых медиаторов иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) взрослых и ЮИА у детей и, следовательно, одной из важнейших мишеней для биологической терапии.

Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии ЮИА используются различные противоревматические препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) для перорального, внутривенного и внутрисуставного введения, хинолиновые производные, Д-пеницилламин, иммуноглобулин человеческий нормальный, препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, иммунодепрессанты из группы цитостатиков (циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил), антимаболитов (метотрексат) и селективные иммуносупрессанты (циклоsporин). Патогенетическая иммуносупрессивная терапия существенно улучшила клиническое состояние и качество жизни у

многих больных ЮИА. Несмотря на то, что новые методы лечения позволили врачам сократить использование кортикостероидов, данные реестровых исследований за 2012 год показали, что их применение по-прежнему является частым и варьирует от 3 до 22% в зависимости от подтипа заболевания на момент включения в исследование или составляет 21-83% при разных вариантах ЮИА.

Метотрексат является наиболее часто используемым стандартным болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) для лечения ЮИА. Однако, несмотря на высокую эффективность почти у половины пациентов не удается достичь стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов.

Благодаря прогрессу в понимании основополагающих механизмов ЮИА в последние годы наблюдается существенное изменение терапевтического подхода к этому заболеванию. Это связано с разработкой принципиально новых противовоспалительных лекарственных средств, объединенных общим термином «генно-инженерные биологические препараты». Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс.

Все это и обуславливает актуальность исследования Бзаровой Т.М., целью которого явился поиск, разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику новой эффективной технологии лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений.

Бзаровой Т.М. было обследовано 964 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 18 месяцев, госпитализированных в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» с разными суставными вариантами ювенильного идиопатического артрита.

В ходе исследования было изучено влияние химерных и гуманизированных моноклональных антител (инфликсимаба и адалимумаба) и

растворимых рецепторов к ФНО α (этанерцепта) на клинические и лабораторные показатели активности ЮИА у пациентов с активным артритом. Изучена эффективность, сроки установления и длительность ремиссии каждого из препаратов. Также дана оценка эффективности каждого ингибитора ФНО α при раннем (длительность болезни до 2-х лет) и позднем артрите (длительность болезни более 2-х лет). Кроме того, проанализирована целесообразность и безопасность применения растворимых рецепторов к ФНО α в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом.

Значимым аспектом работы является изучение эффективности и безопасности «переключения» на второй ингибитор ФНО α в случае первичной, вторичной или парциальной неэффективности первого препарата, а также при непереносимости или ускользания эффекта после отмены первого ФНО блокатора.

Логичным завершением работы является разработка алгоритма лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений с применением ингибиторов ФНО α .

В работе Бзаровой Т.М. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Были использованы современные клинические и лабораторные методы обследования. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Даны ценные практические рекомендации.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 90 публикациях, 41 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научных форумах и конгрессах по педиатрии и ревматологии. Автореферат написан хорошим литературным языком, читается с интересом.

Таким образом, диссертационная работа Бзаровой Татьяны Маратовны «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного

идиопатического артрита» является законченной научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном методическом уровне. В работе решена важная проблема детской ревматологии – разработана и внедрена новая эффективная технология лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научную практическую значимость.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Бзарова Татьяна Маратовна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 — «Ревматология».

Директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
академик РАН, профессор

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А,

Телефон: 8(499) 614-39-65

E-mail: *revmatolog@inbox.ru*

Е.Л. Насонов

«22» мая 2015 г.

Подпись *Е.Л. Насонова*
ЗАВЕРЯЮ.
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский
институт ревматологии им.В.А.Насоновой»
д.м.н. В.Н. Амирджанова *Амирджанова*



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бзаровой Татьяны Маратовны на тему: «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 - «Педиатрия», 14.01.22 - «Ревматология».

Диссертационная работа Бзаровой Т.М. посвящена одной из наиболее актуальных проблем педиатрической ревматологии – лечению ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). ЮИА – одно из самых распространённых и инвалидизирующих аутоиммунных заболеваний опорно-двигательного аппарата детского возраста. Лечение ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. В терапии этого заболевания используется широкий спектр противоревматических препаратов. Однако у многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии и контроля над заболеванием с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной.

Современные представления об иммунопатогенезе ЮИА способствуют выявлению новых факторов, которые становятся мишенями для генно-инженерных биологических препаратов. Исследования последних лет показали, что наиболее перспективными терапевтическими опциями при ЮИА без системных проявлений могут быть анти ФНО терапия. По данным клинических испытаний у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, терапия ингибиторами ФНО α (инфликсимабом, адалимумабом и этанерцептом) способствует более выраженному клиническому ответу по критериям АКР (Американская коллегия ревматологов), улучшению показателей качества жизни, чем терапия метотрексатом.

Однако до настоящего времени не проводились когортные исследования эффективности сразу 3-х ингибиторов ФНО α у большого контингента больных ЮИА без системных проявлений с применением единых многокомпонентных критериев, не оценивалась длительная переносимость и безопасность химерных, гуманизированных моноклональных антител и рецептора к ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Целью исследования Бзаровой Т.М. явилась разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику технологии применения генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО α для лечения ЮИА без системных проявлений. Задачи отражают направление исследований для достижения цели.

Для решения задач было обследовано 964 ребенка с ЮИА без системных проявлений в возрасте от 0 до 18 лет, госпитализированных в ревматологическое отделение ФГБНУ НЦЗД.

Впервые в детской ревматологической практике проведено долгосрочное (в течение 12 лет) открытое когортное исследование эффективности и безопасности терапии ингибиторами ФНО α у 964 пациентов с ЮИА без системных проявлений с использованием единых многокомпонентных критериев (Американской коллегии ревматологов, интегративного показателя активности ЮИА JADAS71 и критериев ремиссии С.Wallace). Впервые изучена переносимость и безопасность ингибиторов ФНО α в реальной клинической практике более чем на 2000 пациенто-лет. Установлены сроки развития ремиссии болезни, а также ее длительность при применении антиФНО терапии в сравнении с лечением метотрексатом в дозе 15 мг/м²/нед. Впервые проанализирована выживаемость длительной терапии ингибиторами ФНО α у большой популяции пациентов с ЮИА без системных проявлений. Изучено влияние

антиФНО терапии на фоновую терапию НПВП и глюкокортикоидами у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Отдельно оценена эффективность и безопасность терапии блокаторами ФНО α при раннем (длительность болезни менее 2-х лет) и позднем (длительность болезни более 2-х лет) артрите, а также «переключеня» на второй ингибитор ФНО α при первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользании эффекта после отмены первого препарата. По итогам исследования разработан алгоритм дифференцированного назначения ингибиторов ФНО α при ЮИА без системных проявлений.

Судя по автореферату, диссертационная работа Бзаровой Т.М. представляет собой приоритетное исследование, выполненное на высоком методическом уровне, имеющее научное и практическое значение. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. В качестве практических рекомендаций представлен подробный протокол лечения ЮИА без системных проявлений. Основные материалы диссертационного исследования отражены в 90 публикациях, 41 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

В целом, диссертационная работа «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная для педиатрической ревматологии проблема: разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику технологии применения генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО α для лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Представленное исследование полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного

постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Бзарова Татьяна Маратовна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 — «Ревматология».

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры факультетской педиатрии с курсом
детских болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

И.А. Деев

« 22 » 04 2015 г.

Информация о лице, представившем отзыв:

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь М.Ю. Хлусова
2015

Деев Иван Анатольевич

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, дом 2

Тел.: +7 905 089 81 97

E-mail: ivandeyev@yandex.ru

Наименование организации:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России)

Должность лица в организации, представившего отзыв:

Профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, и. о. проректора по развитию – первого проректора

