

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ГБОУ ВПО «Московский государственный

медико-стоматологический

университет имени А.И. Евдокимова»

Минздрава РФ кандидат исторических наук,

Е.А. Вольская

« 26 » мая 2015г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

о научно-практической значимости диссертации Бзаровой Татьяны

Маратовны **«Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении**

ювенильного идиопатического артрита»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по

специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 – «Ревматология».

Актуальность темы

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является одним из самых распространённых и инвалидизирующих ревматических заболеваний детского возраста. В основе возникновения и, как правило, прогрессирующего течения ювенильного артрита лежат взаимосвязанные иммунопатологические и воспалительные процессы и реакции, которые и определяют определенную клиническую картину и прогноз этого заболевания.

Медицинское и социальное значение ЮИА определяется во-первых тем, что основным проявлением заболевания являются почти постоянные боли и прогрессирующее нарушение функции суставов, приводящие к значительному снижению качества жизни. Во-вторых, применение НПВС и глюкокортикоидов оказывает обезболивающий и противовоспалительный эффекты, но не способствует предотвращению деструкции суставов и

инвалидизации больных. В-третьих, достаточно часто лечение ЮИА, проводимое иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, НПВП, осложняется поражением желудочно-кишечного тракта, нарушением функции почек и других органов. Все это ухудшает качество и продолжительность жизни больных ЮИА.

В целом ЮИА характеризуется хроническим неуклонно прогрессирующим течением с развитием часто пожизненной инвалидизации. Несмотря на активную терапию к 25 годам у 30% пациентов, заболевших ЮИА в раннем возрасте, сохраняется активность процесса. Половина из них становится инвалидами. У 48% больных тяжелая инвалидность развивается уже в течение первых 10 лет после начала заболевания. Люди, страдающие ЮИА с раннего возраста, отстают в росте. У 54% из них выявляется остеопороз. У 25% больных к 25 годам выполнена реконструктивная операция на тазобедренных суставах.

Лечение пациентов с ЮИА остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем ревматологии. У многих пациентов возможность достижения стойкой ремиссии и контроля над заболеванием с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов по-прежнему остается маловероятной. Около 50% пациентов остаются рефрактерными к проводимому лечению. Несмотря на проводимую терапию у детей прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов.

Таким образом, неуклонно прогрессирующее агрессивное течение ЮИА, быстрое развитие деструкции суставов, раннюю инвалидизацию, значительное снижение качества жизни пациентов и необходимость разработки принципиально новых подходов к терапии этого заболевания обеспечивает актуальность исследования Бзаровой Т.М.

Научная новизна работы

Проведено уникальное для педиатрической ревматологии длительное исследование эффективности и безопасности лечения 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).

Доказано, что внедрение в детскую ревматологическую практику эффективной и безопасной технологии антиФНО терапии обеспечивает стойкий и длительный контроль над течением болезни и предотвращает инвалидизацию у 60% пациентов с ЮИА без системных проявлений, резистентного к НПВП, ГК и иммунодепрессантам.

Установлено, что ингибиторы ФНО α оказывают достоверно более быстрый и выраженный противовоспалительный эффект, чем иммунодепрессант метотрексат у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Выявлено, что антиФНО-терапия в короткие сроки обеспечивает улучшение и восстановление функции суставов и повседневной активности детей с ЮИА без системных проявлений. Доказано, что глобальная эффективность ингибиторов ФНО α достоверно выше, чем метотрексата по всем критериям в течение первого года лечения. Длительность ремиссии в условиях лечения ГИБП достоверно больше, чем – метотрексатом. Показано, что ингибиторы ФНО α обладают более выраженным НПВП и гормоносберегающим эффектом, чем метотрексат.

Впервые изучена переносимость и безопасность ингибиторов ФНО α в реальной клинической практике более чем на 2000 пациенто-лет. Установлено, что НЯ достоверно чаще развиваются при применении ФНО α блокаторов, чем метотрексата. Инфузионные/инъекционные реакции и инфекционные НЯ (включая туберкулез легких) значимо чаще регистрируются на фоне лечения инфликсимабом и адалимумабом, значительно реже – этанерцептом.

Доказано, что ФНО α блокаторы не одинаково эффективны при раннем (длительность болезни < 2 лет) и позднем (длительность болезни > 2 лет) ЮИА без системных проявлений. Инфликсимаб и этанерцепт достоверно

эффективней при раннем артрите, адалимумаб одинаково эффективен при раннем и позднем ЮИА. Впервые проанализирована выживаемость длительной терапии ингибиторами ФНО α у большой популяции пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Необходимо отметить, что научно значимым также является фрагмент работы, посвященный эффективности и безопасности «переключения» «переключение» на второй ингибитор ФНО α . Это обеспечивает преодоление первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата почти у 50% пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования изучено влияние влияние генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител к ФНО α – инфликсимаба, адалимумаба и растворимых рецепторов к ФНО α – этанерцепта) и метотрексата в дозе 15 мг/м²/нед на клинические, лабораторные показатели активности болезни и функциональную способность у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Установлены сроки развития, а также длительность ремиссии болезни.

Проанализировано влияние ФНО блокаторов и метотрексата на фоновую терапию ЮИА без системных проявлений. Проанализирована частота возникновения и характер нежелательных явлений при применении ингибиторов ФНО α и метотрексата.

Обосновано «переключение» на второй ингибитор ФНО α для преодоления первичной, вторичной неэффективности, непереносимости и ускользания эффекта после отмены первого препарата без увеличения частоты нежелательных явлений у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

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

Достоверность полученных результатов

Работа написана по общепринятому плану. Диссертация включает 467 страницы основного машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объёма и методов исследования, 5-ти глав с описанием собственных наблюдений, клинических примеров, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 66 отечественных и 253 иностранных источника. Работа иллюстрирована 134 таблицами и 60 рисунками.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы основан на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования и содержит современные представления об особенностях патогенеза ювенильного идиопатического артрита, основных направлениях его терапии. В главе материалы и методы исследования представлена общая характеристика изучаемых групп пациентов и принципы исследования. Анализ результатов собственных исследований проведен корректно, сформулированные основные положения диссертации не вызывают возражений. Выводы диссертации представляют собой решение поставленных задач и логично вытекают из полученных результатов. Представлены рекомендации для практического здравоохранения.

Работа выполнена поэтапно, на достаточном клиническом материале. В условиях ревматологического отделения НИИ Педиатрии ФГБНУ НЦЗД было обследовано 964 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования, непосредственном участии в получении исходных данных (сбор первичного материала, непосредственное ведение и курация больных), в апробации результатов исследования, в обработке и интерпретации данных, в подготовке публикаций по выполненной работе. Первичный материал собран и проанализирован автором самостоятельно.

Достоверность работы обеспечивается достаточным количеством клинических исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 90 публикациях, в том числе 41 статье, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций.

Результаты проведенного исследования успешно внедрены в практическую деятельность ревматологического отделения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей». Фрагменты материалов диссертации докладывались и обсуждались в рамках научно-практических конференций: на X, XI, XII, XIV, XV Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» в 2006, 2007, 2008, 2010, 2011 гг, XVI Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2009г, научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» в 2008г. (г.Иваново), 2009г (г.Томск), в 2010г (г.Ставрополь), в 2011г. (г.Казань), II Конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» в 2012г (г.Екатеринбург), на V съезде ревматологов России в 2009г., the Annual European Congress of Rheumatology EULAR в 2008г. (Франция), в 2009г. (Дания), в 2010г. (Италия), в 2011г. (Великобритания), в 2012г. (Германия), в 2013г. (Испания), the 3rd Europaediatrics в 2008г (Турция), the 4rd Europaediatrics Congress в 2009г. (Москва), the 1st Conference Anticipating Changes in Drug Development for Children: Building on Paediatric Rheumatology в 2008 (Италия), the 4-th conference «Translation Research in Paediatric Rheumatology» -«Biological Agents and Emerging Treatments in the Management of Rheumatic Diseases» в 2010г. (Италия), 14th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) в 2010г. (Китай), 18th Pediatric Rheumatology European Society (PReS) Congress в 2011г. (Бельгия), World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases в 2012г.

(Испания), на 13 конгрессе Американского Колледжа Ревматологов в 2013г (США).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособий для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров и ревматологов.

Заключение

Диссертационная работа Бзаровой Татьяны Маратовны «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении ювенильного идиопатического артрита», выполненная при консультировании академика РАН, д.м.н., профессора А.А. Баранова и д.м.н., профессора Е.И. Алексеевой является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрической ревматологии проблемы — научно обосновать и внедрить в практику новые эффективные технологии применения генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ФНО α для лечения ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, полностью соответствует квалификационным 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 ее автор Бзарова Татьяна Маратовна достойна присуждения ученой степени доктора медицинских

наук по специальностям: 14.01.08 – «Педиатрия» и 14.01.22 – «Ревматология».


Отзыв на диссертацию Бзаровой Т.М. обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры педиатрии лечебного факультета и кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Московский медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава РФ.

06.05.2015 г., протокол № 17.

Заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ


Зайцева Ольга Витальевна

Заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ


Стрюк Раиса Ивановна

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Телефон: 8 (495) 609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru

Подписи д.м.н., профессора О.В. Зайцевой и д.м.н. профессора Стрюк Р.И.
заверяю:

Ученый секретарь ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава
России, доктор медицинских наук, профессор
заслуженный врач РФ



Васюк Юрий Александрович