

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 001.023.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 24.06.2014 № 8

О присуждении Валиевой Сание Ириковне, гражданке Российской Федерации ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.01.22 – ревматология принята к защите 21 марта 2014 года, протокол № 4 диссертационным советом Д 001.023.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук (119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 813 НК от 18.11.2013).

Соискатель Валиева Сания Ириковна, 1974 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Принципы терапии реактивных артритов хламидийной этиологии у детей» защитила в 2004г. в диссертационном совете, созданном на базе Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, работает в должности главного врача научно-исследовательского института педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук.

Диссертация выполнена в ревматологическом отделении научно-исследовательского института педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук.

Научные консультанты:

- доктор медицинских наук, академик РАН, Баранов Александр Александрович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук, директор;
- доктор медицинских наук, Алексеева Екатерина Иосифовна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук, ревматологическое отделение, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Продеус Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, кафедра факультетской педиатрии №2, заведующий;
2. Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, кафедра педиатрии с курсом детской хирургии, заведующая;
3. Лукина Галина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», лаборатория клинической фармакологии отдела ранних артритов, заведующая

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Зайцевой Ольгой Витальевной, доктором медицинских наук, профессором, кафедра педиатрии, заведующая, указала, что по актуальности

темы и методическому уровню, новизне полученных данных и востребованности результатов исследования в практическом здравоохранении, следует считать научную работу Валиевой Сании Ириковны законченным научным трудом, имеющим важное значение для медицинской отрасли знаний, в частности педиатрии и ревматологии.

Соискатель имеет 128 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 50 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях - 27. В статьях «Эффективность пульс-терапии метотрексатом с циклоспорином при тяжелом системном варианте ювенильного ревматоидного артрита» (Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., «Вопросы современной педиатрии» - 2008 – т.7. - №1. - с. 29-34.), «Сравнительная эффективность ритуксимаба и монотерапии метотрексатом в стандартных дозах у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом (предварительные результаты)» (Валиева С.И., Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М., и др., «Вопросы современной педиатрии», 2012, т.11, №1, с.37–45), «Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом » (Е.И. Алексеева, С.С. Акулова и др., «Вопросы современной педиатрии», 2013, т.12.№2. С 89-100), «Эффективность и безопасность тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом» (Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В., Бзарова Т.М. и др., «Вопросы современной педиатрии», 2011, т.10, №3, с.24-31), «Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения», Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Денисова Р.В. и др. («Вопросы современной педиатрии», 2013, т.12, №2, с.26–34) опубликованы результаты собственного, в том числе длительного (5 лет), наблюдения эффективности и безопасности метотрексата, ритуксимаба и тоцилизумаба в детской ревматологической практике. Авторский вклад составляет 65%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- от директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» академика РАН, профессора Евгения Львовича Насонова, отзыв положительный, замечаний не содержит;
- от доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» Лыскиной Галины Афанасьевны, отзыв положительный, замечаний не содержит;
- от заведующего кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет Минздрава России» Геннадия Айзиковича Новика, отзыв положительный, замечаний не содержит;
- от доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России» Ивана Анатольевича Деева, отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их непосредственной научной деятельностью, ориентированной на изучение аутоиммунной патологии у детей и взрослых, в частности, ювенильного идиопатического артрита и ревматоидного артрита. Сведения об официальных оппонентах размещены на сайте: <http://www.nczd.ru>. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры педиатрии и ревматологии, в том числе наличием профильных специалистов – врачей-ревматологов, способных оценить уровень представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм лечения системного ювенильного идиопатического артрита с дифференцированным назначением генно-инженерных биологических препаратов без применения глюкокортикоидов для перорального приема в качестве препаратов первого выбора;

предложены новые эффективные терапевтические технологии лечения системного ювенильного идиопатического артрита;

доказана высокая эффективность генно-инженерных биологических препаратов – химерных моноклональных антител к CD 20+ на В лимфоцитах и гуманизированных антител к ИЛ6 в лечении активного системного ювенильного идиопатического артрита;

введены современные международные критерии оценки эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с тяжелой сЮИА.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана эффективность новых терапевтических технологий - генно-инженерных биологических препаратов, пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг²/нед в детской ревматологической практике. Их применение обеспечивает контроль над тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом у 2/3 пациентов, резистентных к лечению мега-дозами глюкокортикоидов и противоревматическими препаратами с другим механизмом действия;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов клиничко-лабораторных исследований, современные международные критерии эффективности терапии, принятые Американской коллегией ревматологов, высокоинформативные методы статистики, применяемые в медицине;

изложены основные положения: алгоритм назначения ГИБП у пациентов с сЮИА предусматривает применение тоцилизумаба в качестве препарата первого ряда сразу после верификации диагноза; переключение на ритуксимаб в случае первичной неэффективности через 3-6 месяцев, а также на любом сроке при вторичной неэффективности; переключение на ингибитор ФНОα в случае

парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба, проявляющейся персистированием или рецидивом артрита при ремиссии внесуставных проявлений длительностью не менее 1 года;

раскрыто, что выраженность и скорость развития терапевтического эффекта ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) и метотрексата в дозе 50 мг/м²/нед у пациентов с сЮИА не равнозначны. Наиболее быстро эффект развивается при применении анти ИЛ6 терапии; а терапия ГИБП (тоцилизумабом и ритуксимабом) в целом более эффективна, чем лечение метотрексатом в высокой дозе;

изучены скорость и срок наступления ремиссии внесуставных проявлений, артрита и болезни при лечении высокими дозами метотрексата, ритуксимаба и тоцилизумаба; безопасность терапии каждым из препаратов;

проведена модернизация терапевтических подходов к сЮИА с применением современных новых терапевтических технологий – генно-инженерных биологических препаратов – в качестве главной терапевтической опции.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен: алгоритм лечения сЮИА с применением новых технологий;

определено влияние пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м²/нед, анти В клеточной и анти ИЛ6 терапии на системные проявления, активность артрита и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА;

создан протокол лечения системного ювенильного идиопатического артрита с применением новых терапевтических технологий – генно-инженерных биологических препаратов;

представлены практические рекомендации, определяющие показания для назначения генно-инженерных биологических препаратов, алгоритм ведения больного в условиях лечения ГИБП, показания для переключения на препарат с другим механизмом действия в случае неэффективности первого.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты исследования были получены в ходе 10-летнего когортного проспективного исследования, в котором группы сравнивались между собой. В исследование включались пациенты с установленным диагнозом системного ювенильного идиопатического артрита согласно классификации ILAR. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской ревматологии. Оценивали системные проявления болезни, активность суставного синдрома, функциональную активность пациентов определяли по данным специального вопросника CHAQ (the Childhood Health Assessment Questionnaire). Индивидуальная эффективность терапии оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (АКРпеди) через 6, 12, 24 месяца после начала лечения.

Целевыми показателями эффективности проводимой терапии считалась частота достижения стадии неактивной болезни и лекарственной ремиссии заболевания в соответствии с критериями *C.Wallace (2011)*;

теория проведенного исследования построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на ранее полученных данных и их анализе, обобщении российского и зарубежного опыта исследования в области педиатрии и ревматологии;

использованы авторские данные в сравнении с полученными ранее по лечению сЮИА, что позволило расширить представления о возможностях терапевтического подхода к данной форме ювенильного артрита, об эффективности и безопасности классических иммунодепрессантов и ГИБП;

установлено совпадение по существу авторских результатов с представлениями, опубликованными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета

программ Statistica 6.0. (StatSoftInc,Tulsa,Ok,USA). Для выборок, не подчинявшихся нормальному распределению, приводились в качестве описательных статистик медиана (50-й процентиль), а также 25-й и 75-й процентиля (нижний и верхний квартиль). Для нормально распределенных выборок были представлены выборочное среднее и стандартное отклонение. Статистический анализ зависимых переменных, не подчинявшихся нормальному распределению, проводился методом Friedman ANOVA and Kendalls concordance.

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор принимал личное участие в формировании цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, организации и проведении исследования, анализе данных лабораторных и инструментальных исследований, катамнестического наблюдения, статистической обработке, анализе материалов, обобщении полученных результатов, подготовке публикаций. По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 27 – в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

На заседании 24.06.2014 года диссертационный совет принял решение присудить Валиевой С.И. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 33 человек, из них 12 докторов наук по специальности 14.01.08 «Педиатрия» и 5 докторов наук по специальности 14.01.22 «Ревматология», участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 человек, проголосовали: за 33, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета



И.Е. Смирнов

Ученый секретарь
диссертационного совета

И.В. Винярская

"26" июня 2014 г.