

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой" Салугиной Светланы Олеговны на диссертационную работу Креховой Елизаветы Антоновны «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Работа посвящена очень важной для практикующих ревматологов проблеме – особой форме ювенильного артрита с системным началом (сЮА). Именно этот вариант сегодня обсуждается как отдельная нозологическая форма, как мультифакториальное аутовоспалительное заболевание в отличие, например, от других аутоиммунных заболеваний в ревматологии, к которым относятся серопозитивный по РФ и АНФ ЮА, системные заболевания соединительной ткани. Ювенильный артрит с системным началом является одной из самых тяжелых форм ювенильного артрита, разнородной по вариантам течения, исходам, нозологической принадлежности.

Естественное течение системного артрита достаточно тяжелое, несвоевременная терапия может привести к формированию серьезных осложнений таких как амилоидоз и синдром активации макрофагов (САМ), который может развиваться как на ранних, так и поздних сроках болезни, а также инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата. Успешное современное и своевременное лечение сЮА часто помогает избежать этих осложнений. В настоящее время уже разработаны подходы к терапии сЮА, наряду с назначением глюкокортикоидов (ГК) как первой линии терапии уже нередко применяется тактика раннего назначения препаратов нового поколения -генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), среди которых ведущие позиции с точки зрения патофизиологии занимают ИЛ-6 и ИЛ-1 ингибиторы. Применение тоцилизумаба и канакинумаба позволило кардинальным образом изменить естественное течение сЮА. В ряде исследований было показано, что применение ГИБП в ранней фазе заболевания позволяет быстрее и у большего числа пациентов достичь стадии неактивной болезни, что подтверждается и на практике. Достижение ремиссии стало возможным более чем у половины пациентов, удалось снизить потребность в системных ГК, уровень инвалидизации пациентов, а также минимизировать или предотвратить риск развития САМ. В реальной клинической практике врачей всегда интересует, какой подход лучше выбрать к конкретному больному, как тот или иной пациент отреагирует на терапию, каковы предикторы хорошего ответа и в дальнейшем возможности отмены терапии на фоне стойкой ремиссии. В мировой практике продолжают исследования, посвященные анализу влияния различных факторов

(демографических, клинических, лабораторных и генетических) на исход терапии. Следует отметить, что эти исследования немногочисленны, проведены на небольших группах пациентов, при определении предиктивных факторов ответа на терапию ГИБП преимущественно используются данные из проспективных исследований с «жесткими» критериями включения/невключения, и их результаты сложно экстраполировать на пациентов из реальной клинической практики. В Российской Федерации проведены единичные исследования по выявлению предикторов ответа на терапию тоцилизумабом у детей с сЮА, а исследований, посвящённых прогностическим факторам ответа на лечение канакинумабом, до настоящего времени не проводилось.

Работа Е.А. Креховой является новаторским исследованием в отечественной педиатрии по данному направлению.

Важность, актуальность и своевременность темы, выбранной диссертантом для выполнения исследования, не подлежит сомнению. Выявление предикторов ответа на лечение ГИБП (в том числе «раннего» ответа) позволит определить наилучшие условия для инициации терапии тем или иным препаратом, повысить эффективность лечения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного Е.А. Креховой исследования соответствуют поставленной диссертантом цели. В ходе исследования был разработан алгоритм персонализированной терапии ГИБП с разным механизмом действия у пациентов с сЮА с учетом предикторов ответа на биологическую терапию. Грамотное применение современных методов статистической обработки данных позволило автору диссертационной работы провести подробный анализ вероятных демографических, клинических и лабораторных показателей и разработать предиктивные модели ответа на терапию ГИБП, что соответствует методологии выполнения аналогичных исследований в мировой практике.

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования Е.А. Креховой используются в научной и клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные положения проведенного исследования представлены в 10 научных работах, в том числе 4 статьях в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, а также индексируются в международной реферативной базе данных и системе цитирования (Scopus).

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Для решения поставленных задач Е.А. Креховой проведен подробный анализ международных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности различных ГИБП, применяемых при сЮА, а также выявлению предикторов ответа на терапию ГИБП. Данные, полученные в результате анализа литературы резюмируют, что факторы, ассоциированные с ответом на лечение, включают в себя информацию о длительности заболевания до назначения ГИБП, о лекарственном анамнезе, о варианте течения заболевания по степени тяжести, о некоторых лабораторных показателях, а также сведения о «ранней» эффективности применяемого препарата.

В работе Креховой Е.А. впервые проведена комплексная оценка эффективности терапии ГИБП с разным механизмом действия (тоцилизумабом/канакинумабом) на разных сроках после ее инициации. Установлены предикторы ответа, развития ремиссии на каждый из этих препаратов с использованием различных методов оценки, включая общепринятые опросники и шкалы.

На основании тщательно проведенного статистического анализа с использованием методов многофакторного и однофакторного регрессионного анализа и учетом многих признаков, разнесенного во времени, разработан алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа. В соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышается вероятность достижения стадии неактивного заболевания/ремиссии как целевого показателя терапии в течение 12 месяцев. По результатам диссертационного исследования Е.А. Креховой выявлены предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮА, ранее получавших тоцилизумаб/канакинумаб,

Доказано, что терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 – тоцилизумабом и ИЛ-1 β – канакинумабом обладает высоким профилем безопасности у детей с сЮА, о чем свидетельствует невысокая частота развития серьезных нежелательных явлений и вследствие этого отмены получаемой терапии.

Практическая значимость

В работе довольно детально изложены прогностические факторы, влияющие на эффективность терапии ГИБП с разным механизмом действия, а также предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии через 12

месяцев терапии, предикторы достижения безлекарственной ремиссии, что, несомненно, обогащает в практическом смысле общее представление о течении болезни у пациентов с сЮА

Результаты, полученные в диссертационной работе Е.А. Креховой, и отраженные в разработанном автором алгоритме являются очень значимыми для практикующих врачей, поскольку позволят на основании тех или иных предикторов с учетом высокого риска развития осложнений раньше назначить терапию ГИБП или вовремя принять решение о ее коррекции.

Использование результатов исследования является важным для клинической практики, так как обеспечивает достижение наилучшего исхода заболевания у пациентов с сЮА в условиях лечения ГИБП с разным механизмом действия.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение разработанного алгоритма персонализированного лечения пациентов с сЮА, учитывающего предикторы ответа на терапию ГИБП, в педиатрической практике.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация Е.А. Креховой написана по общепринятому плану, изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Во введении обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, научно-практическая ценность работы, а также положения, выносимые на защиту. Обзор литературы представлен в достаточном объеме, на высоком современном уровне, читается с интересом, логично изложен и всесторонне освещает проблему. Работа выполнена в достаточном объеме клинического материала: в исследование включены данные из 323 историй болезни пациентов: 250 получавших тоцилизумаб и 73 – канакинумаб. Довольно подробно и детально проанализированы факторы, влияющие на исход заболевания на фоне проводимой терапии иИЛ-6 иИЛ1 на разных сроках от ее начала. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 17 таблиц и 42 рисунков. Выбранный дизайн исследования составлен логично, последовательно с оценкой эффективности и безопасности каждого препарата. Немного не хватило анализа применения этих препаратов в сравнительном аспекте. Приведено 3 клинических примера, наглядно отражающих разработанный в диссертационном исследовании алгоритм действий в соответствии с маркерами прогноза и ответа на терапию.

В главе «Обсуждение результатов» автор сопоставил результаты, полученные в ходе исследования, с результатами, опубликованными ранее, и наметил дальнейшие пути изучения поднятой в данной работе проблемы.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют очевидную научную новизну и практическую ценность. Однако количество выводов представляется

несколько перегруженным, их можно было бы сократить, объединив между собой фрагменты, касающиеся отдельно тоцилизумаба и канакинумаба, поскольку во многом результаты схожи. Также довольно подробно изложены практические рекомендации, которые тоже можно было бы сократить. Целесообразно в них подчеркнуть необходимость уверенности врача в исключении каких-либо других заболеваний, особенно у биологически наивных пациентов и пациентов без артрита.

Список литературы представлен 148 источниками, из которых 139 в зарубежных изданиях. Среди оставшихся - 9 ссылок на отечественные работы. Из них 2 являются ссылками на инструкции препаратов, 2 – на клинические рекомендации. Хотя к настоящему времени еще имеются публикации отечественных исследований, посвященных проблеме, изучаемой в диссертации.

Современная статистическая обработка результатов исследования позволили диссертанту Е.А. Креховой обеспечить его достоверность. Статистический анализ данных проведен автором с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., программное обеспечение, Tulsa, Оклахома, США) и IBM SPSS, версия 26.0 (IBM, США). Для прогнозирования развития исходов терапии ГИБП использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа, были построены логистические регрессионные модели и проведен анализ ROC-кривых. Оценка безопасности терапии ГИБП проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений, которая выражена в абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК.

Вопросы оппонента к соискателю:

1) 92% пациентов из группы имели поражение суставов. У оставшихся 8% отмечено ли присоединение артрита с течением времени, каков ответ на терапию был у них?

2) У 76,4% пациентов отмечались кожные проявления. Имели какие-то особенности пациенты без сыпи? Как кожные высыпания отвечали на тоцилизумаб или канакинумаб?

3) У пациентов с медикаментозной ремиссией какой, по мнению автора, должен быть интервал между введениями или доза тоцилизумаба и канакинумаба для принятия решения о полной отмене терапии?

Заключение

Диссертационная работа Е.А. Креховой «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом» выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – разработан и внедрен алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия (тоцилизумабом/канакинумабом) у пациентов с сЮИА с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа. Персонализированная терапия ГИБП в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышает вероятность достижения стадии неактивного заболевания/ремиссии как целевого показателя терапии в течение 12 месяцев, что определяет актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы. Диссертация полностью соответствует квалификационным 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 диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Крехова Елизавета Антоновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук по специальности 14.00.39-ревматология, 14.00.09-педиатрия, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Салугина Светлана Олеговна

Подпись доктора медицинских наук,

д.м.н. Салугиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь

Никитинская Оксана Анатольевна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А

Тел.: +7 (495) 109-29-10

E-mail: pafon1@yandex.ru

«22» июля 2022г.