

## **ОТЗЫВ**

**на автореферат диссертации**

**Креховой Елизаветы Антоновны**

**«Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

**14.01.08 - Педиатрия**

Диссертационная работа Креховой Е.А. посвящена одной из актуальных проблем современной педиатрии – персонализированной терапии тяжелого офранного заболевания системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА). Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым распространенным ревматическим заболеванием детского возраста, на долю сЮИА приходится до 10% от всех форм ЮИА. Отличительной чертой сЮИА является наличие в клинической картине системных проявлений заболевания, при этом неконтролируемое течение болезни может привести к развитию потенциального жизнеугрожающего осложнения – синдрома активации макрофагов, поэтому при сЮИА, как и при любой другой форме ЮИА, крайне важно обеспечить быстрое достижение ремиссии. Раньше, до появления генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), большинство пациентов были вынуждены получать постоянно глюкокортикостероиды, поскольку синтетические иммуносупрессивные препараты не эффективны при сЮИА. В современные схемы и алгоритмы терапии системного ювенильного идиопатического артрита включены ГИБП, блокирующие активность цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6), однако, не все пациенты с системным ЮИА одинаково отвечают на проводимую терапию.

В связи с этим вопрос определения вероятных прогностических факторов эффективности терапии является весьма актуальным в современной

ревматологии. В качестве предполагаемых предикторов рассматриваются анамнестические, клинико-лабораторные данные пациентов, данные их лекарственного анамнеза, а также уровень ответа на терапию в короткие сроки после назначения биологического лечения.

К настоящему времени, как в России, так и за рубежом проведено небольшое количество исследований по поиску предикторов ответа на биологическую терапию, кроме того изучаемые когорты невелики по числу участников. Поэтому Креховой Е.А. было проведено данное актуальное исследование. Оно представляет результаты комплексного анализа данных большого числа пациентов из реальной клинической практики.

Цель работы Креховой Е.А. определена, исходя из практической значимости предполагаемого результата - разработать алгоритм персонализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с учетом предикторов ответа на биологическую терапию.

Для решения поставленных задач в работе произведена оценка эффективности применения тоцилизумаба и канакинумаба у пациентов с сЮИА в течение 12 месяцев, а также безопасности при длительном применении препаратов. Для выявления предикторов ответа на терапию в течение 12 месяцев и предикторов достижения безлекарственной ремиссии проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с построением предиктивных моделей. На основании полученных данных разработан алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами.

Методический уровень диссертации следует оценить, как высокий. Цель и задачи работы четко обозначены, выводы логично с ними соотносятся.

На основании разработанного алгоритма терапии предложены практические рекомендации. Креховой Е.А. были использованы современные методы сбора и обработки исходных данных, а также статистической обработки полученных результатов, диссертация снабжена необходимым объемом иллюстративного материала. Объем материала позволяет говорить о его репрезентативности.

Основные положения работы отражены в 10 научных публикациях, из них 4 статьи в российских рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов.

Научно-практическая значимость работы Креховой Е.А. не вызывает сомнений. Предложенные рекомендации по использованию алгоритма позволяют осуществить персонифицированный подход к терапии пациентов с системным ЮИА, увеличить долю пациентов, достигающих ремиссии заболевания, и, следовательно, снизить степень их инвалидизации.

Представленные в диссертационной работе и автореферате данные позволяют оценить работу Креховой Елизаветы Антоновны на тему «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом» как актуальное научное исследование, обладающее новизной, имеющее практическую значимость для педиатрии. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством чл.-корр. РАН, д.м.н., профессора Алексеевой Е.И. В работе решена важная проблема педиатрии – впервые разработан алгоритм персонализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Представленная диссертация полностью отвечает 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.

Заведующий педиатрическим отделением  
государственного бюджетного учреждения Ростовской области  
«Областная детская клиническая больница»,  
кандидат медицинских наук  
(шифр специальности: 14.01.08 – педиатрия)



Е.А. Лигостаева

Личную подпись кандидата медицинских наук Е.А. Лигостаевой  
удостоверяю: главный врач ГБУ РО «ОДКБ», кандидат медицинских наук  
Пискунова С.Г.



Адрес организации:  
344015, г. Ростов-на-Дону,  
ул. 339 Стрелковой дивизии 14;  
Тел.: 8 (863) 218-97-90  
E-mail: odbrnd@donpac.ru

«05» августа 2022г.