

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Малиевского Виктора Артуровича** 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

Системный ювенильный идиопатический артрит – наиболее тяжелая форма ювенильного идиопатического артрита, которая характеризуется наличием широкого спектра жизнеугрожающих системных проявлений и генерализованным суставным синдромом. Естественное течение системного артрита приводит к значительному ухудшению качества жизни, инвалидизации, социально-психологической дезадаптации. В большинстве случаев применение традиционных иммуносупрессивных препаратов у пациентов с системным артритом неэффективно, а также сопровождается широким спектром нежелательных явлений. Поэтому в настоящее время препаратами выбора являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Использование ингибиторов активности интерлейкина-1 и интерлейкина-6 позволило существенно изменить течение болезни, достичь ремиссии более чем у половины пациентов, снизить потребность в системных ГКС и, соответственно, бремя их токсичности. Современная стратегия лечения данного заболевания заключается в назначении ГИБП в ранней фазе системного артрита, в периоде так называемого «окна возможностей». Во всем мире продолжаются долгосрочные наблюдательные исследования по оценке эффективности раннего назначения ГИБП при различных формах ювенильного артрита, выявлению прогностических факторов ремиссии заболевания, оценке «выживаемости» терапии с учетом ее эффективности и безопасности при длительном применении. Опубликованы отдельные работы, посвященные применению ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) и ИЛ-1 (канакинумаб) на небольших группах пациентов.

В странах Европы в качестве препарата первого выбора при системном ЮИА используется преимущественно ингибитор ИЛ-1 анакинра, предиктивные факторы ответа определены на терапию именно этим ГИБП. Предикторы ответа на канакинумаб были выявлены в ходе рандомизированных клинических испытаний, что накладывает существенные ограничения при их использовании в реальной клинической практике. Определение предикторов ответа на терапию тоцилизумабом при системном артрите ранее проводилось в одном российском исследовании с участием 48 пациентов. Таким образом, можно отметить, что в детской ревматологической практике проведено мало исследований, посвященных выявлению предикторов ответа на терапию ГИБП, их результаты противоречивы в связи с гетерогенностью изучаемых популяций.

Выявление прогностических факторов ответа на терапию ГИБП позволит оптимизировать показания для инициации терапии тоцилизумабом и канакинумабом у пациентов с системным артритом, повысить эффективность лечения, снизить бремя токсичности системных ГКС и риск развития жизнеугрожающего осложнения - гемофагоцитарного синдрома. Исходя из этого, следует отметить важность и своевременность проведенной научной работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Достоверность научных положений, полученных выводов и практических рекомендаций, разработанных с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа на терапию, подтверждается достаточным количеством наблюдений. Проведено длительное ретроспективное когортное исследование 2 групп пациентов с системным артритом: 250 пациентам была ранее назначена терапия тоцилизумабом, 73 - канакинумабом. Следует отметить высокий методический уровень диссертационной работы Креховой Е.А. У всех пациентов проведен анализ демографических характеристик, данных лекарственного анамнеза, клинико-лабораторных показателей активности болезни, данных общепринятых в детской ревматологии вопросников в дебюте заболевания и при назначении терапии ГИБП, а также через 1 и 3 месяца их применения. В статистический анализ включены 115 показателей (предикторов), которые предположительно были ассоциированы с ответом на терапию. Принципиально важно отметить, что исследуемые показатели

могут быть использованы в рутинной клинической практике детского ревматолога.

Задачи проведенной работы соответствуют поставленной исследователем цели. Был разработан алгоритм персонализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с учетом предикторов ответа на генно-инженерные биологические препараты. Проведена комплексная оценка эффективности и безопасности длительного применения тоцилизумаба и канакинумаба у пациентов из реальной клинической практики. Практические рекомендации, выработанные в ходе исследования Е.А. Креховой используются в клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Основные результаты проведенного исследования обсуждены на различных отечественных и международных конференциях. Список публикаций по теме диссертации включает в 10 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК).

Научная новизна и практическая значимость рекомендации

В рамках диссертационной работы впервые в Российской Федерации проведено масштабное исследование эффективности и безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами - тоцилизумабом и канакинумабом. Для определения вероятных прогностических факторов ответа на терапию Е.А. Креховой проведен подробный анализ международной литературы, посвященной применению различных ГИБП у детей с системным артритом. В дальнейшем в ходе статистической обработки собственных данных разработаны предиктивные модели ответа на терапию. С учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа впервые разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – блокатором рецептора ИЛ-6 (тоцилизумабом) и блокатора ИЛ-1 β (канакинумабом) у пациентов с системным ЮИА.

В ходе проведенного исследования Е.А. Креховой показана высокая эффективность терапии ГИБП с разным механизмом действия: стадия неактивного заболевания/ремиссии по критериям С.Wallace достигнута у

75,8% и 79,45%, по индексу JADAS71 – у 71,7% и 79,45% пациентов, через 12 месяцев терапии тоцилизумабом и канакинумабом, соответственно.

В результате проведенного Е.А. Креховой исследования выявлены предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев лечения, которые включают данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца после начала терапии, динамику лабораторных и оценочных показателей активности болезни (ВАШ врача и пациента/родителя) через 1-3 месяца лечения.

Особый интерес вызывают установленные предикторы достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с сЮИА, ранее получавших тоцилизумаб/канакинумаб: данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома, лабораторные и оценочные показатели активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врача и пациента/родителя) до и через 1-3 месяца после начала терапии, улучшение по педиатрическим критериям АКР и индексу JADAS71 через 1 месяц наблюдения.

Также по результатам работы показано, что терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 –тоцилизумабом и ИЛ-1 β – канакинумабом обладает высоким профилем безопасности у детей с сЮИА, о чем свидетельствует частота развития серьезных нежелательных явлений 11 и 28,2 на 100 пациенто-лет, ставших причиной прекращения терапии лишь у 9,7% и 9,6% пациентов, получавших тоцилизумаб/канакинумаб, соответственно.

Применение алгоритма персонализированного лечения пациентов с системным ЮИА с учетом предикторов ответа на терапию ГИБП позволит большему числу пациентов и в более короткие сроки достигать ремиссии, как основной цели терапии, а также определять показания для быстрой коррекции проводимого лечения, прогнозировать возможность отмены ГИБП в отделенном периоде.

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

Диссертационная работа написана по общепринятому плану, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав с изложением полученных результатов, главы, отражающей разработанный алгоритм терапии, главы обсуждения

результатов, выводов, практических рекомендаций и клинических примеров. Работа изложена на 183 страницах машинописного текста, написана грамотным научным языком с использованием соответствующей терминологии, проиллюстрирована 17 таблицами и 42 рисунками. Список литературы представлен 148 источниками, из которых 139 в зарубежных изданиях.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулирована цель, логично определены вытекающие из нее задачи исследования, описана научная новизна полученных результатов.

В обзоре литературы представлены современные данные, посвящённые демографическим, клиническим, лабораторным, генетическим предикторам ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами с различным механизмом действия при системном варианте ювенильного артрита.

В главе, посвященной материалам и методам, подробно описаны критерии включения/невключения пациентов в исследования, даны определения общепринятых в ревматологии индексов активности болезни, различных опросников и шкал, а также критериев эффективности лечения.

Достоверность результатов исследования Е.А. Креховой подтверждается использованием широкого спектра современных методов статистической обработки. При статистическом анализе применялись статистические программы: Statistica 6.0 (StatSoft Inc., программное обеспечение, Tulsa, Оклахома, США) и IBM SPSS, версия 26.0 (IBM, США).

В главах 3 и 4 представлены результаты оценки эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом и канакинумабом. Описание количественных показателей произведено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Выживаемость терапии была проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера.

В главе 5 отражены результаты многофакторного логистического регрессионного анализа. Для прогнозирования наступления положительных исходов терапии были построены частные и общие логистические регрессионные модели, проведен анализ ROC-кривых, выявлены предикторы наступления ремиссии заболевания. Методом однофакторного логистического регрессионного анализа автором были определены пороговые значения количественных предикторов в группе пациентов, получавших тоцилизумаб.

На основании результатов регрессионного анализа Креховой Е.А. был разработан алгоритм персонализированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами, тоцилизумабом и канакинумабом. Алгоритм представлен в 6 главе диссертационной работы.

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

В ходе рецензирования возник ряд вопросов уточняющего характера:

1. Проводился ли статистический анализ различия показателей эффективности тоцилизумаба и канакинумаба?

2. Как Вы можете объяснить сопоставимую (в сравнении с тоцилизумабом) эффективность канакинумаба, учитывая более высокую частоту предшествующей биологической терапии (в группе больных получающих канакинумаб – 90,45%, тоцилизумаб – 23,3%).

3. Могут ли Ваши рекомендации экстраполироваться на больных с полиартикулярным течением системного артрита без активных текущих системных проявлений?

4. Что Вы подразумеваете под «ранними» предикторами достижения стадии неактивной болезни?

5. Какие рекомендации по выбору ГИБП (тоцилизумаб или канакинумаб) у «биологически наивного» пациента Вы можете предложить для реальной клинической практики?

Заключение

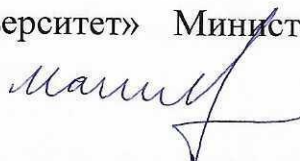
Таким образом, диссертационная работа Креховой Елизаветы Антоновны «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом» содержит решение важной педиатрической научной задачи по оптимизации условий инициации терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов, страдающих системным ювенильным идиопатическим артритом.

Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, а сведения, полученные в ходе работы, крайне важны для оценки вероятности быстрого достижения главной цели терапии – ремиссии. Основные положения исследования обладают научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Работа Креховой Елизаветы Антоновны соответствует 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 ее автор Крехова Елизавета Антоновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (научные специальности: 14.00.39 – ревматология, 14.00.09 – педиатрия), профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Малиевский Виктор Артурович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

www.bashgmu.ru

E-mail: rectorat@bashgmu.ru



„03“ августа 2022г.