

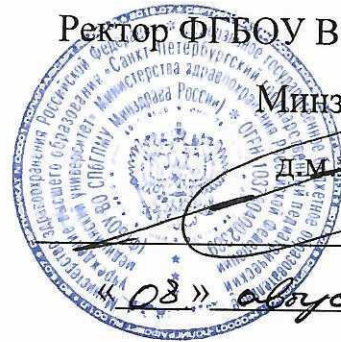
«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор

Д.О. Иванов



«08» августа 2022г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Креховой Елизаветы Антоновны на тему «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

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) является орфанным заболеванием со сложным иммуновоспалительным механизмом развития. Естественное течение болезни достаточно тяжелое, у половины пациентов заболевание постоянно персистирует в активной фазе, у 75% - прогрессирует поражение суставов, что приводит к отставанию в росте и развитии больного ребенка, при отсутствии терапии развивается вторичный амилоидоз внутренних органов. При сЮИА возможно развитие потенциально жизнеугрожающего осложнения - синдрома активации макрофагов. Ключевая роль в развитии системных проявлений заболевания и суставного синдрома принадлежит цитокинам врожденной иммунной системы: интерлейкину-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-18, фактору некроза опухоли альфа и др. Применение

генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность ИЛ-1 и ИЛ-6 существенным образом изменило течение заболевания, теперь более чем у 50% пациентов удается достичь ремиссии. В ряде исследований показано, что раннее назначение ГИБП позволяет добиться лучших результатов при длительном их применении, поскольку раннее ингибирование активности цитокинов предотвращает развитие деструктивного артрита. Во многих странах ревматологи занимаются поиском предиктивных факторов ответа на терапию ГИБП, чтобы на этапе инициации терапии прогнозировать отдаленную эффективность терапии и возможность достижения длительной ремиссии заболевания. В настоящее время подобные работы немногочисленны, и проведены на небольших группах пациентов с сЮИА. Необходимо проведение исследований на больших группах пациентов из реальной клинической практики для определения предикторов эффективности терапии и «выживаемости» терапии ГИБП. Предполагается, что создание предиктивных моделей ответа на терапию позволит оптимизировать существующие подходы к терапии такого редкого и инвалидизирующего заболевания, как сЮИА. Обобщая вышеизложенное, проведенное Креховой Е.А. диссертационное исследование представляется актуальным и имеет научную и практическую целесообразность.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с сЮИА проведена оценка эффективности и безопасности длительного применения ГИБП – тоцилизумаба и канакинумаба. Установлены предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии сЮИА через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, к ним относятся данные лекарственного анамнеза пациента, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца терапии, динамику лабораторных и оценочных показателей

активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врача и пациента/родителя).

Определены предикторы достижения безлекарственной ремиссии - данные лекарственного анамнеза, характеристики суставного синдрома до и через 1-3 месяца лечения, улучшение по педиатрическим критериям АКР, динамику показателя индекса JADAS71 через 1 месяц, лабораторных и оценочных показателей активности болезни и состояния здоровья пациента (ВАШ врачи и пациента/родителя) через 1-3 месяца.

Выявлены «ранние» предикторы развития стадии неактивной болезни/ремиссии у пациентов с сЮИА, получающих генно-инженерные биологические препараты с разным механизмом действия - улучшение по педиатрическим критериям АКР через 1 месяц терапии, положительную динамику длительности утренней скованности и числа суставов с болью и ограничением функции через 3 месяца, показатели активности болезни по мнению врача и состояния здоровья по оценке пациента/родителя (по ВАШ) через 1 и 3 месяца.

Разработан алгоритм персонализированного лечения ГИБП с разным механизмом действия – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) и к ИЛ-1 β (канакинумаб) пациентов с сЮИА с учетом предикторов ответа на терапию ГИБП, в том числе «ранних».

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обладают новизной и позволяют осуществить персонализированный подход к лечению пациентов с сЮИА, повысить вероятность достижения ремиссии, как целевого показателя терапии, улучшить качество жизни пациентов.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной работы Е.А. Креховой были сформулированы цель и задачи исследования, а полученные в результате выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют. Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнения, так как при их

анализе исследовать использовал современные методы статистической обработки. Обработка данных поведена с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS 26.0 (IBM, США). Приверженность лечению была проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера. Исследователь провел оценку взаимосвязи между вероятными предикторами ответа и эффективностью ГИБП. Для построения предиктивных моделей ответа на терапию ГИБП был использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа. В результате были разработаны частные и общие предиктивные модели для 3 исходов терапии ГИБП. С учетом выявленных предикторов Креховой Е.А. был разработан алгоритм персонализированного лечения тоцилизумабом/канакинумабом.

Результаты исследования, полученные автором, детально проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися отечественными и зарубежными литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Креховой Е.А. нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Креховой Елизаветы Антоновны на тему «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области детской ревматологии. Результаты работы могут быть опубликованы в виде методических рекомендаций для врачей, в качестве учебного пособия на

курсах повышения квалификации специалистов по специальностям педиатрия, ревматология. В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. По Вашему мнению, какие прогностические факторы ответа на терапию являются наиболее значимыми при оценке через 1 и 3 месяца терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: лабораторные или клинические? С чем Вы связываете полученные результаты?
2. Когда, на Ваш взгляд, оптимально рассматривать вопрос о смене и/или коррекции терапии генно-инженерным биологическим препаратом у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом при персистировании у него суставного синдрома?

Заключение

Диссертация Креховой Елизаветы Антоновны «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации и персонализации терапии пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, что является значимым для педиатрии.

Диссертационная работа Креховой Е.А. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов 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.

Отзыв на диссертацию Креховой Елизаветы Антоновны обсужден и одобрен
на заседании кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России, протокол № 14 от «25» июля 2022 года.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских
наук, доцент



Михаил Михайлович Костик

«26» июля 2022г.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Телефон: +7 (812) 295-06-46

E-mail: spb@gpmu.org

Подпись <i>Крехова Е.А.</i>	<i>М.М.</i>
удостоверяется	
«26» июля 2022 г.	
Наименование подразделения СПб ГПМУ	
<i>Е.Н. Майорова</i>	

