

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА  
Д 001.023.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 13.09.2022 г. № 28

О присуждении Креховой Елизавете Антоновне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Предикторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом» по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» принята к защите 11 июля 2022 г., протокол № 22 диссертационным советом Д 001.023.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 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 науки и высшего образования РФ № 666 НК от 07.07.2021).

Соискатель Крехова Елизавета Антоновна, 26 октября 1994 года рождения, в 2017 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Лечебное дело». В 2022 году соискатель окончила обучение в аспирантуре в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.



Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Педиатрия», работает врачом-педиатром и врачом-ревматологом в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Алексеева Екатерина Иосифовна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий;

2. Салугина Светлана Олеговна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», лаборатория ревматических заболеваний детского возраста, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзыв д.м.н., проф. Малиевского В.А. содержит вопросы. Отзыв д.м.н. Салугиной С.О. содержит вопросы и непринципиальные замечания.



Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Костиком Михаилом Михайловичем, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры госпитальной педиатрии, указала, что по структуре, актуальности темы, теоретической и практической значимости, научной новизне, полноте изложенных материалов, а также достоверности полученных результатов диссертация Креховой Елизаветы Антоновны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации и персонификации терапии пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, что является значимым для педиатрии. Отзыв содержит вопросы, замечаний нет.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Эффективность и безопасность лечения тоцилизумабом пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования» (Крехова Е.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., и др. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(5): 31–43) описаны клинические и лабораторные особенности детей с системным ювенильным идиопатическим артритом, которые получали патогенетическую терапию тоцилизумабом, представлены результаты эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом. Авторский вклад – 80%.

В работе «Предикторы достижения ремиссии при терапии генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: когортное исследование» (Крехова Е.А., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., и др. Вопросы практической педиатрии. 2022;

17(1): 95–112) впервые на большой когорте пациентов проведено определение прогностических факторов ответа на терапию тоцилизумабом и канакинумабом у детей с сЮИА. Авторский вклад – 85%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- к.м.н., заведующего педиатрическим отделением ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница» Е.А. Лигостаевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

- к.м.н., доцента, заведующего кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Ю.М. Спиваковского. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их практической деятельностью и научными интересами в области педиатрии, ревматологии, а также их авторитетом в профессиональных кругах и наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры госпитальной педиатрии, специалистов ревматологов и педиатров, имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященных применению генно-инженерных биологических препаратов у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: <https://www.nczd.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработан** алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) и к ИЛ-1 $\beta$  (канакинумабом) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с учетом демографических, клинических, лабораторных и «ранних» предикторов ответа;

**предложены** новые подходы к ведению пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, а также по ранней оценке эффективности проводимого лечения;



**доказана** эффективность и безопасность терапии моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 –тоцилизумабом и ИЛ-1 $\beta$  – канакинумабом у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом;

**введено** в клиническую практику использование предикторов, в том числе «ранних», развития ремиссии системного ювенильного идиопатического артрита через 12 месяцев терапии тоцилизумабом/канакинумабом, а также предикторов достижения безлекарственной ремиссии.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказана** необходимость ранней оценки эффективности генно-инженерных биологических препаратов (тоцилизумаба/канакинумаба) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом и коррекция терапии при неполном ответе на лечение;

**применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован** комплекс библиографических, лабораторных, клинических, аналитических и математико-статистических методов;

**изложены** доказательства того, что терапия тоцилизумабом/канакинумабом высокоэффективна и обладает высоким профилем безопасности у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, а персонализированное лечение генно-инженерными биологическими препаратами в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышает вероятность достижения стадии неактивной болезни/ремиссии как целевого показателя терапии в течение 12 месяцев;

**раскрыты** проблемы, влияющие на эффективность генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, они связаны с неоптимальной предшествующей терапией, высокой стероидной нагрузкой на пациентов, отложенным назначением биологического лечения;

**изучены** предикторы достижения стадии неактивной болезни/ремиссии через 12 месяцев в условиях терапии тоцилизумабом/канакинумабом и предикторы

достижения безлекарственной ремиссии у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, ранее лечившихся тоцилизумабом/канакинумабом;

**проведена модернизация** подхода к назначению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

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

**разработан и внедрен** в повседневную практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами (тоцилизумабом и канакинумабом) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе 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» Минздрава России (Сеченовский Университет);

**определены** перспективы практического применения разработанного алгоритма персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом;

**создан** комплексный подход к ранней оценке эффективности генно-инженерных биологических препаратов с разным механизмом действия, а также прогнозирования возможности достижения безлекарственной ремиссии;

**представлены** предложения по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

для проведенной работы использован достаточный объем наблюдений, для оценки активности заболевания применялись общепринятые в ревматологической практике международные шкалы и опросники, анализ полученных данных осуществлен с применением современных статистических методик;



**теория** проведенного исследования построена на основе известных данных и фактах об этиологии и патогенезе системного ювенильного идиопатического артрита, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации;

**идея** разработки и внедрения алгоритма персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом **базируется** на мировом опыте ранней оценки эффективности применяемого лечения и создании прогностических моделей достижения стадии ремиссии заболевания;

**использованы** данные научной литературы, посвященной проблеме выявления предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов детского возраста, результаты этих работ сопоставимы с результатами, полученными в ходе исследования;

**установлено** качественное совпадение авторских результатов о высокой эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом/канакинумабом у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом с опубликованными в независимых зарубежных источниках по данной тематике;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ Statistica 6.0 и IBM SPSS, версия 26.0. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Для определения значимости различий использован непараметрический критерий знаков. Приверженность к лечению проанализирована с использованием графиков Каплана–Мейера. Для прогнозирования развития исходов терапии ГИБП использован метод многофакторного логистического регрессионного анализа, были построены частные и обобщенные логистические регрессионные модели и проведен анализ ROC-кривых. Интерпретация связи предикторов с исходами терапии произведена на основе определения отношения шансов и 95% доверительного интервала. Количественную интерпретацию прогностической точности моделей проводили с

помощью ROC-кривых с определением AUC. Оценка безопасности терапии ГИБП проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений.

**Личный вклад соискателя** состоит в личном участии диссертанта в исследовательской работе на всех её этапах: в анализе данных мировой литературы, посвященной современному состоянию исследуемой проблемы, формировании цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, проведении сбора исходных данных и их статистической обработки, а также в научном анализе полученных данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику предложенного алгоритма и рекомендаций.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний.

Соискатель Крехова Е.А. аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 13.09.2022 года диссертационный совет принял решение за новое решение актуальной научной задачи по совершенствованию медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами, имеющей важное значение для педиатрии, присудить Креховой Е.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 23, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель  
диссертационного совета



Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Виньярская Ирина Валериевна

"14" сентября 2022 г.