

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 **Фетисовой Анны Николаевны** «**Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии**», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.21 – Педиатрия**.

Актуальность темы диссертации

Работа посвящена очень важной для практикующих ревматологов проблеме - наиболее распространённому ревматическому заболеванию детского возраста - ювенильному идиопатическому артриту (ЮИА) без системных проявлений. Препаратом первого выбора для лечения ЮИА без системных проявлений является метотрексат, который обеспечивает снижение активности заболевания и достижение ремиссии более, чем у 50% пациентов. Однако, у 40% детей заболевание продолжает рецидивировать, у 50% развиваются различные нежелательные явления, и, хотя, они не являются тяжелыми, приводят к нарушению социальной и психологической адаптации больного ребенка и прерыванию терапии у 35% пациентов. Неэффективность и/или непереносимость иммуносупрессивной терапии, как правило, требует назначения ингибиторов ФНОα – этанерцепта.

Внедрение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) в клиническую практику изменило парадигму лечения ЮИА, заключающуюся в достижении стадии неактивной болезни в течение 6 месяцев. Поскольку

ювенильный артрит влияет практически на все аспекты жизни ребенка и его семьи, достижение оптимального качества жизни, связанного со здоровьем, а также обеспечение надлежащего развития детей относительно здоровых сверстников, делают весьма актуальной оценку динамики показателей качества жизни пациентов с этим тяжелым заболеванием. Известно, что качество жизни пациентов с ЮИА ниже по сравнению со здоровыми детьми, а также с пациентами детского возраста, страдающими другими хроническими заболеваниями. Однако, в большинстве проведенных исследований качество жизни оценивалось с применением только одного из опросников через несколько лет после установления диагноза ЮИА, то есть на поздних стадиях заболевания. Проведенные ранее клинические и наблюдательные исследования эффективности и безопасности МТ и этанерцепта (комбинированного средства, состоящего из двух компонентов – Fc-фрагмента IgG человека и рекомбинантной димерной формы растворимого рецептора ФНО) акцентировали внимание на динамике показателей активности ЮИА на фоне терапии этанерцептом, а исследования его влияния на различные составляющие качества жизни пациентов с ЮИА очень немногочисленны и проводились на небольших когортах детей. До настоящего времени комплексное исследование влияния болезни и терапии этанерцептом в сравнении с МТ на качество жизни детей с ранним ЮИА (длительностью ≤ 2 лет) без системных проявлений с применением опросников PedsQL Rheumatology Modul, PedsQL Generic Core Scale и Health Utilities Index Mark 3 в детской ревматологической практике не проводилось.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Фетисовой Анны Николаевны на тему «Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии» является впервые проведенной в педиатрии и ревматологии по данному направлению, а также актуальной для врачей педиатров и ревматологов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного Фетисовой А.Н. исследования соответствуют поставленной диссертантом цели и подтверждаются достаточным числом пациентов в группах. В работе используются материалы и методы, признанные международным сообществом ревматологов, в связи с чем результаты возможно сравнить с полученными данными в других работах, посвященных оценке качества жизни детей с ЮИА.

Автором проведено комплексное исследование влияния болезни и терапии этанерцептом в сравнении с МТ на качество жизни детей с ранним ЮИА (длительностью ≤ 2 лет) без системных проявлений с применением опросников PedsQL Rheumatology Modul, PedsQL Generic Core Scale и Health Utilities Index Mark 3. Результаты комплексного анализа данных, полученных с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3, позволят достоверно оценить влияние болезни и противоревматической терапии на все составляющие качества жизни детей с ранним ЮИА.

В процессе исследования использованы современные методы статистической обработки данных, что позволило провести анализ влияния ЮИА без системных проявлений на качество жизни пациентов и определить преимущества использования этанерцепта в сравнении с метотрексатом на ранних стадиях ЮИА без системных проявлений, позволяющего достоверно эффективнее и в более короткие сроки обеспечивать достижение стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace, повышение функциональной способности, качества жизни пациентов и достижение уровня здоровых сверстников. Подход, использованный в работе, соответствует методологии проведения аналогичных исследований в мировой практике.

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования

Фетисовой А.Н. 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 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные положения проведенного исследования представлены в 10 научных работах, из которых 7 статей – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук (из них – 4 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus); 3 тезиса – в материалах зарубежных конгрессов (PReS, EULAR).

Современная статистическая обработка результатов исследования позволила Фетисовой А.Н. обеспечить их достоверность. Статистический анализ полученных данных проводился в соответствии с методами классической статистики.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Для решения поставленных задач Фетисовой А.Н. проведен подробный анализ зарубежных и отечественных исследований по теме работы; комплексные клинические исследования, полученные с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3; адекватная статистическая обработка полученных данных.

Установлено, что ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений уже на ранней стадии негативно влияет на все составляющие качества жизни больных детей, а применение растворимого рецептора ФНО- α этанерцепта в сравнении с иммунодепрессантом метотрексатом быстрее и эффективнее обеспечивает повышение/восстановление физических, психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

Фетисова А.Н. доказала, что качество жизни пациентов с ювенильным артритом достоверно ниже, чем здоровых сверстников согласно всем примененным автором шкалам и опросникам, которые отражают наличие болевого синдрома, скованность движений, значительное ограничение физического, социального и психологического компонентов здоровья.

Впервые доказано, что назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ювенильного артрита, обеспечивает повышение качества жизни детей по шкалам «физическое» и «эмоциональное» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale, как, по мнению детей, так и, по мнению родителей. При этом установлено, что терапия этанерцептом, в сравнении с метотрексатом сопровождается достоверно более быстрым и значимым повышением физических функций и улучшением эмоционального состояния пациентов с ювенильным артритом в течение всего периода наблюдения и достижением через 12 месяцев уровня здоровых сверстников.

Выявлено, что социальное и ролевое функционирование – наиболее уязвимые составляющие качества жизни пациентов с ранним ювенильным артритом: несмотря на улучшение этих функций в условиях назначения терапии этанерцептом/метотрексатом на ранних стадиях заболевания и достоверно более выраженный эффект ингибитора ФНО- α в сравнении с метотрексатом качество жизни больных детей по шкалам «социальное» и «ролевое» функционирование опросника PedsQL Generic Core Scale не достигает уровня здоровых сверстников в течение 12 месяцев в обеих группах как, по мнению пациентов, так и их родителей.

Доказано, что высокая активность ювенильного артрита на ранних стадиях негативно влияет на все составляющие качества жизни детей. Установлено, что купирование активности болезни и достижение стадии неактивного заболевания/ремиссии в максимально короткие сроки - обязательное условие восстановления качества жизни пациентов с ювенильным артритом до уровня здоровых детей. Об этом свидетельствует значимое повышение качества жизни пациентов с ранним ювенильным артритом по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module при достижении стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace на фоне лечения этанерцептом/метотрексатом.

Полученные результаты открывают новые возможности оценки влияния заболевания и лекарственной терапии на физическое, психологическое и социальное функционирование больных детей; расширяют возможности принятия решений о коррекции терапии с целью сокращения срока достижения ремиссии и восстановления физических, психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

Практическая значимость

Результаты комплексного анализа данных, полученных с применением опросников PedsQL Rheumatology Module, PedsQL Generic Core Scale, Health Utilities Index Mark 3, позволяют врачу достоверно оценить влияние болезни и противоревматической терапии на все составляющие качества жизни детей с ранним ЮИА; отношение детей различного возраста и их родителей к проблемам состояния здоровья и лечению; степень удовлетворенности лечением; открывают новые возможности оценки влияния заболевания и лекарственной терапии на физическое, психологическое и социальное функционирование больных детей; расширяют возможности принятия решений о коррекции терапии с целью сокращения срока достижения ремиссии и восстановления физических, психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

Фетисова А.Н. обосновала положение о целесообразности назначения этанерцепта на ранних стадиях ЮИА без системных проявлений; доказана его более высокая эффективность в сравнении с метотрексатом и способность обеспечивать в более короткие сроки достижение стадии неактивной болезни/ремиссии по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace, повышение функциональной способности, качества жизни пациентов и достижение уровня здоровых сверстников по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3, кроме «ролевого», «социального» функционирования, суммарного балла качества жизни опросника PedsQL Generic Core Scale и атрибута «мелкая моторика» опросника Health Utilities Index Mark 3 как, по мнению детей с ЮИА, так и, по мнению родителей. Этанерцепт, по данным автора, повышает физическую, психическую, социальную адаптацию пациентов; позволяет изменить прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания, остановить его хроническое, неуклонно прогрессирующее течение и предотвратить инвалидизацию пациентов.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение этанерцепта для купирования активности ЮИА без системных проявлений и достижения стадии неактивного заболевания/ремиссии в наиболее короткие сроки по индексу JADAS71 и критериям С. Wallace, что является обязательным условием восстановления качества жизни и достижения уровня здоровых детей по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale и PedsQL Rheumatology Module для пациентов с ЮИА.

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

Диссертация Фетисовой А.Н. написана по общепринятому плану, изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен

192 источниками, из которых 157 - в зарубежных изданиях, 35 - в отечественных. Диссертация хорошо иллюстрирована - 9 таблицами, 42 рисунками, что делает информацию более доступной и обоснованной. В работе описаны 2 клинических примера.

Во **введении** обоснована актуальность, сформулирована цель и логично вытекающие из нее задачи исследования. Определена научная новизна, практическая и теоретическая значимость полученных результатов.

Глава первая - обзор литературы, отражает все аспекты изучаемой проблемы и состоит из 5 разделов. В первом разделе (1.1.), Фетисова А.Н. представила клиническую характеристику ЮИА, включающую определение заболевания, вопросы этиологии и патогенеза, классификацию заболевания. В разделе 1.2. достаточно подробно описала варианты лечения ЮИА, группы лекарственных препаратов, используемых для лечения данной патологии, их механизм действия, эффективность, побочные реакции, возможные негативные эффекты. Раздел 1.3. содержит данные об определении качества жизни и методы его оценки в педиатрической ревматологии; в разделе 1.4. представлены конкретные вопросы, касающиеся оценки качества жизни детей с ЮИА. В разделе 1.5. приведено описание влияния иммунодепрессанта метотрексата и ингибитора ФНО- α этанерцепта на качество жизни пациентов с ЮИА.

Вторая глава посвящена изложению общих характеристик групп клинических наблюдений, обоснованы принципы их формирования, критерии включения и исключения. Обосновано формирование исследуемых групп детей по принципу используемого варианта лечения пациентов, а именно - получающих монотерапию метотрексатом и этанерцептом, соответственно. Работа выполнена в достаточном количестве клинического материала. Под наблюдением находились 100 детей в возрасте от 2 до 17,5 лет (мальчиков 38, девочек 62); 50 - в основной группе (получавшие монотерапию этанерцептом), 50 - в группе сравнения (получавшие монотерапию метотрексатом); 100 пациентов были включены в контрольную группу (здоровые сверстники). В исследовании участвовали пациенты с ранним артритом, с длительностью

болезни не более 2 лет. В главе содержится 7 разделов с подробным описанием участников исследования, анализируемых показателей. Представлены исчерпывающие данные о препаратах, используемых в лечении. Описаны критерии эффективности терапии и методы статистической обработки данных.

В третьей главе приведены основные результаты исследования и их обсуждение. Глава содержит 2 основных раздела работы, определяющих основные позиции проведенного исследования. Результаты комплексного анализа показали, что ювенильный артрит уже на ранних стадиях негативно влиял на разносторонние составляющие качества жизни больных детей. Представлена подробная характеристика состояния здоровья, функциональных нарушений со стороны суставов и жизненно важных органов больных, психического здоровья больных, убедительно доказано негативное влияние ЮИА на качество жизни детей. В следующем разделе показаны результаты сравнительного исследования влияния монотерапии этанерцептом/метотрексатом на течение заболевания, сроки достижения ремиссии, качество жизни пациентов ЮИА.

Четвертая глава диссертационного исследования А.Н. Фетисовой содержит описание двух клинических случаев, иллюстрирующих клинический эффект лечения метотрексатом и этанерцептом на качество жизни детей. Наглядно (представлены ряд фотографий пациентов) отображена динамика конкретных критериев, определяющих качество жизни больных, получавших лечение этанерцептом и метотрексатом в сравнительном аспекте.

В пятой главе «Обсуждение» 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.

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. Необходимо отметить, что текст автореферата соответствует тексту диссертации. В процессе ознакомления с диссертационной работой замечаний не возникло.

В процессе рецензирования возникли вопросы уточняющего характера:

1. Что послужило основанием для назначения этанерцепта в виде монотерапии?
2. Оценивалось ли влияние непереносимости метотрексата, особенно гастроинтестинальных расстройств (тошнота, рвота), на показатели таких аспектов качества жизни, как социальное и психологическое функционирование?

Заключение

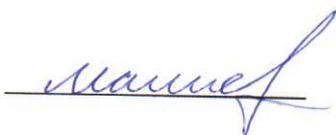
Таким образом, диссертационная работа Фетисовой А.Н. «Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача педиатрии - разработка дифференцированного подхода к выбору тактики противоревматической терапии с учетом комплексной оценки качества жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

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 ее

автор Фетисова Анна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.27. Ревматология, 3.1.21. 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

«27» февраля 2024 г.

