ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Матушевской Е.В. о диссертационной работе Иванова Романа Александровича на тему «Выживаемость генно-инженерной биологической терапии при псориазе у пациентов детского возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.23. – дерматовенерология

Актуальность и научная значимость темы исследования

Приблизительно в трети всех случаев псориаз дебютирует в детском возрасте, сопровождаясь выраженным снижением качества жизни и риском развития коморбидных патологий в результате системного аутоиммунного воспаления, лежащего в основе этого хронического дерматоза. В настоящее время прослеживается негативная тенденция течения псориаза у детей, заключающаяся в росте числа случаев тяжелого течения заболевания с развитием инвалидизирующих форм, плохо поддающихся стандартным методам терапии. Современным решением данной проблемы являются генно-инженерные биологические препараты, назначение которых позволяет добиться значительного клинического улучшения патологического процесса, вплоть до полного регресса высыпаний. Важным аспектом назначения биологической терапии выступает ее индивидуальный подбор в зависимости от имеющихся у пациента коморбидных состояний и индивидуальных особенностей организма, что в определенных случаях вызывает значительные трудности, связанные с отсутствием стандартов и специализированных протоколов по предпочтительному выбору того или иного биологического агента в качестве средства первой или последующих линий терапии. Неверно подобранная биологическая терапия приводит к назначению малоэффективного для пациента биологического препарата, применение которого ассоциировано с его ранней отменой и ухудшением течения как псориаза, так и коморбидных патологий при их наличии. Актуальность, научная и практическая значимость проведенного исследования обусловлена расширением имеющихся знаний об эффективности и выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей, а полученные результаты были заложены в основу

сформированных диссертантом новых терапевтических подходов и научно обоснованных рекомендаций по оптимальному выбору биологического лечения псориаза у пациентов детского возраста.

Новизну научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Иванова Романа Александрович следует признать весьма высокой, в связи с тем, что им впервые доказано отрицательное влияние сопутствующей терапии циклоспорином на выживаемость биологических препаратов у детей, страдающих псориазом, и нецелесообразность назначения метотрексата или физиотерапевтического лечения при недостаточной эффективности ингибиторов ФНО-а, определено выраженное снижение выживаемости и эффективности следующей линии биологической терапии при установлении первичной неэффективности предшествующего биологического лечения, установлено значимое снижение выживаемости генно-инженерной биологической терапии при переключении устекинумаба на секукинумаб, а также обозначены оптимальные стратегии назначения и замены биологических агентов при наличии у пациента детского возраста определенных коморбидных патологий.

Оценка содержания и оформления работы

Объем диссертации составил 229 страниц машинописного текста, структурно диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, объема проведенного исследования, глав собственных результатов, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 146 источников, из которых 14 отечественных и 132 иностранных. Работа сопровождается 42 иллюстрациями и 88 таблицами. Во введении представлено краткое и целостное изложение сущности изучаемой проблемы. Целью исследования обозначена разработка научно-обоснованных подходов по оптимизации тактики генно-инженерной биологической терапии псориаза у детей. Выбор задач диссертационного исследования обоснован с позиции научно-практической значимости исследования и полностью раскрывает выбранную цель.

В обзоре литературы автором дана характеристика современных представлений об эпидемиологии, патогенезе заболевания, влиянии коморбидных

патологий, перечислены преимущества и риски применения генно-инженерной биологической терапии при лечении псориаза в детском возрасте на основании имеющихся в литературе данных об эффективности и профиле безопасности основных, используемых в педиатрической практике препаратов. Также продемонстрирована важность и перспективы исследования выживаемости биологической терапии у детей с приведением имеющихся сведений касательно данной тематики. Далее следует подробное описание дизайна исследования, материалов и методов статистического анализа, число наблюдений достаточное, работа выполнена на репрезентативной выборке. Результаты собственных исследований разбиты на несколько последовательных глав, включающих в себя оценку эффективности, выживаемости и профиля безопасности генно-инженерной биологической терапии у детей. Результаты изложены логично, подробно описана клинико-статистическая характеристика включенных в исследование пациентов, представлен сравнительный анализ эффективности и выживаемости биологической терапии между основными группами, сформированными в зависимости от получаемого биологического агента. Диссертантом обоснована необходимость раннего назначения и рационального подбора генно-инженерной биологической терапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента с целью достижения высокой, долгосрочной эффективности и выживаемости биологического лечения, определены нежелательные варианты смены биологических препаратов, доказано влияние на эффективность и продолжительность получения биологической терапии коморбидных патологий, сопутствующего и предшествующего небиологического лечения, отягощенного семейного анамнеза, индекса массы тела и биологической наивности. Автором установлено, что наличие отягощенного семейного анамнеза по псориазу у пациентов детского возраста в 68,8% случаев сопровождается отсроченным назначением генно-инженерной биологической терапии и связано с меньшей эффективностью и ожидаемой продолжительностью получения биологического лечения. В работе присутствует развернутое описание серьезных нежелательных явлений, повлекших за собой отмену биологической терапии у детей, проведен расчет отношения шансов репортирования для часто встречающихся нежелательных явлений у каждого из исследуемых биологических агентов.

Сформулированные соискателем выводы, основные положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации базируются на достаточном объеме фактического материала, научно обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования, что свидетельствует о научной зрелости диссертанта и его высокой квалификации.

Для рассматриваемой диссертационной работы характерна высокая степень обоснованности и достоверности всех научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе. Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается четкой постановкой цели и задач исследования, статистической репрезентативностью выборочных совокупностей, глубоким анализом обширного фактического материала с использованием адекватных методик математико-статистической обработки.

Особо следует подчеркнуть высокую значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертанта, так как они позволили разработать и предложить для внедрения методику рационального подбора биологической терапии при псориазе у детей, которая используется в клинической работе НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» города Казань, государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная детская клиническая больница», детском отделении ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, педиатрическом отделении ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» города Краснодар. Разработанные в результате исследования методические подходы также используются в учебном процессе на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на научно-практической конференции дерматологов и педиатров Краснодарского края «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста», Первом съезде детских врачей Московской области с международным участием, I

научно-практической конференции «Псориаз в детском возрасте», XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием "Актуальные проблемы педиатрии", XXI-XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, I Научно-практической конференции дерматовенерологов и педиатров Республики Татарстан: «Актуальные вопросы детской дерматологии», VII ежегодной всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии», III Съезде детских врачей Московской области с международным участием «Инновации в педиатрии: междисциплинарное сотрудничество», II конференции InteDeCo-2022 «Интегративная дерматовенерология и косметология». По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК РФ, отражает основное содержание исследования и соответствует положениям работы. Серьезные недостатки в работе, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертационного исследования Иванова Р.А. отсутствуют.

При отсутствии принципиальных возражений к содержательной части диссертационной работы у оппонента при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как происходила оценка цензурированных данных, оказывали ли они влияние на проводимые статистические расчеты?
2. Какая небиологическая терапия в основном использовалась у пациентов детского возраста с псориазом в качестве сопутствующего и предшествующего лечения, был ли выбор небиологической терапии связан с каким-либо индивидуальными факторами пациента?

Заключение

Диссертационное исследование Иванова Романа Александровича «Выживаемость генно-инженерной биологической терапии при псориазе у пациентов детского возраста», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.23. – дерматовенерология, является законченной научно-квалификационной работой,

содержащей новое решение актуальной научной задачи, заключающейся в разработке и научном обосновании рекомендаций по рациональному выбору и замене генно-инженерных биологических препаратов у детей, страдающих псориазом, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и клинической ситуации. Представленные диссертантом выводы и практические рекомендации логически вытекают из цели, задач и фактического материала, полученного при выполнении работы, обоснованы применением методов математического анализа. Достоверность и обоснованность их не вызывает сомнений. Диссертация полностью 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 квалификационным научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Иванов Роман Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.23. – дерматовенерология.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

доктор медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Матушевская Елена Владиславовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Матушевской Елены Владиславовны заверяю ученый секретарь Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кандидат медицинских наук, доцент

Курзанцева Ольга Олеговна

125371, г. Москва, Волоколамское ш., д.91
Телефон: +7 (495) 617-10-50
Факс: +7 (495) 491-35-27; e-mail: info@medprofedu.ru.

«13» июня 2023 г.