ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы

Псориаз является одной из распространенных дерматологических патологий, показатель заболеваемости которой в детской популяции за последние десятилетия увеличился в несколько раз. Представляя собой системное хроническое заболевание аутоиммунной природы, псориаз вовлекает в патологический процесс различные органы и ткани, включая кожу и ее придатки, что проявляется развитием типичных высыпаний и высоким риском формирования различных коморбидных патологий уже в детском возрасте. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения псориаза тяжелого течения с удовлетворительным профилем безопасности выступают генно-инженерные биологические препараты, назначение которых должно проводиться на длительный период времени с целью получения контроля над заболеванием и снижения рисков развития коморбидностей в долгосрочной перспективе. Однако, применение биологической терапии связано с определенным риском ее отмены в результате отсутствия ответа на индукционный курс лечения, постепенного снижения эффективности со временем или развития нежелательных явлений. Возможность прогнозирования риска ранней отмены биологической терапии у пациентов детского возраста на основании индивидуальных особенностей организма вызывает повышенный интерес и остается одной из перспективных тем для исследования. Изучение этих факторов риска и других аспектов, влияющих на длительность получения биологической терапии, позволит сформировать практические рекомендации и терапевтические алгоритмы по подбору наиболее эффективной схемы биологического лечения для каждого конкретного пациента, исходя из клинической ситуации. На данный момент отсутствуют какие-либо официальные протоколы и руководства с

убедительным уровнем достоверности по назначению и замене генно-инженерной биологической терапии у детей, страдающих псориазом, что обусловливает актуальность данного диссертационного исследования.

Характеристика научной новизны положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе исследования обоснована необходимость индивидуального подбора биологической терапии в зависимости от особенностей клинической ситуации для достижения максимальной эффективности и продолжительности получения пациентом биологического лечения. Доказана важность раннего назначения биологической терапии, минуя длительное лечение классическими иммуносупрессивными препаратами. Продемонстрировано отрицательное влияние на выживаемость биологических препаратов у детей, страдающих псориазом, сопутствующей терапии циклоспорином. Установлена нецелесообразность назначения метотрексата или курсов фототерапии при недостаточной эффективности биологических препаратов к 12 неделе наблюдения. Определен нежелательный вариант переключения устекинумаба на секукинумаб, связанный с выраженным снижением выживаемости препарата, также выявлены статистически значимые предикторы отмены биологической терапии при псориазе у детей.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Структура диссертации раскрывает тему, цели, реализацию и результаты поставленных научных задач. Достоверность представленных данных подтверждается использованием современного программного обеспечения для статистической обработки, использованных методов статистического анализа, репрезентативностью выборки и достаточным числом наблюдений. Автором проводится глубокий анализ выявленных закономерностей и результатов, рассчитана и указана их статистическая достоверность.

Данные диссертационной работы Иванова Р.А. нашли свое применение 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, а также были внедрены в лекционный курс и учебный процесс 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.

Оценка завершенности диссертации в целом и качество оформления работы

Диссертация Иванова Романа Александровича построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы с материалами и методами исследования, результатов собственных исследований, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 146 источников, среди которых 14 отечественных и 132 – иностранных. Работа иллюстрирована 42 рисунками и содержит 88 табличных данных, что делает диссертационную работу более наглядной, а также существенно облегчает ее изучение и оценку. Материал изложен грамотно, логично и емко. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне, основана на комплексном анализе данных с использованием современных статистических методов.

Введение отражает четко сформулированную цель и задачи, научную новизну и практическую значимость, личное участие автора в получении результатов, а также содержит сведения о внедрении результатов исследования и основные положения, выносимые на защиту. Основной целью исследования является разработка научно-обоснованных подходов по оптимизации тактики генно-инженерной биологической терапии псориаза у детей.

Первая глава работы носит обзорный характер. Приведен анализ большого количества научных публикаций за последние несколько лет, подробно представлены современные данные об эпидемиологии и патогенезе вульгарного

псориаза, отражена роль коморбидных патологий в детском возрасте. Кроме того, автором освещены преимущества и риски назначения биологической терапии у детей, страдающих псориазом. Также Иванов Р.А. подробно описывает важность и перспективы изучения показателя выживаемости генно-инженерной биологической терапии у детей, демонстрируя имеющиеся в настоящее время противоречия и упущения по освещаемому вопросу в мировой научной литературе. Во второй главе содержится информация о материалах и методах исследования. Детально описаны критерии отбора и этапы проведения исследования, подробно представлены применяемые клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов. Развернуто описаны методы статистической обработки данных, использованные в ходе работы. В третьей главе содержится информация о процессе формирования общей выборки, представлены подробные сведения о пациентах, включенных в исследование, в том числе, гендерные и возрастные признаки, клиническая характеристика с указанием тяжести дерматоза, а также сравнительный анализ выделенных подгрупп, распределенных по получаемой биологической терапии, для определения их однородности.

Четвертая глава посвящена оценке эффективности биологической терапии у детей с псориазом, на основании полученных диссертантом результатов было продемонстрировано, что наиболее высокая скорость развития эффекта и выраженность снижения тяжести заболевания была достигнута при назначении секукинумаба по сравнению с другими биологическими препаратами, изучаемыми в рамках диссертационной работы (устекинумаб, адалимумаб, этанерцепт). При этом доля случаев и вероятность достижения полного очищения кожного покрова от высыпаний к 12, 16 и 28 неделе терапии была также статистически значимо выше при назначении секукинумаба (23,4%, 32,2% и 70,4% соответственно), тогда как к 52 неделе лечения секукинумаб и устекинумаб демонстрировали практически одинаковую эффективность (80,2% и 78,4% соответственно). Диссертант также отметил, что эффективность проводимой биологической терапии была ниже при наличии у пациента отягощенного семейного анамнеза, факта позднего назначения биологического лечения (>2 лет после установления диагноза), избыточной массы тела. В виде наглядной таблицы представлена эффективность проводимой

биологической терапии в зависимости от ранее получаемого биологического препарата и причин его отмены.

Пятая глава описывает результаты проведенного анализа выживаемости биологической терапии при псориазе у детей. Приведены данные о средней продолжительности получения биологической терапии в зависимости от получаемого пациентом препарата: наиболее высокие значения были получены для устекинумаба – 54,9 месяцев, секукинумаб и адалимумаб демонстрировали похожие значения выживаемости терапии – 34,5 и 33,9 месяцев соответственно, а самые низкие значения были характерны для этанерцепта – 26,7 месяцев. Представлены такие статистически значимые предикторы отмены биологической терапии при псориазе у детей, как отягощенный семейный анамнез (HR=1,677), отсроченное назначение биологической терапии (HR=1,447), наличие у пациента метаболического синдрома (HR=3,947), псориатического артрита (HR=2,337) или воспалительных заболеваний кишечника (HR=4,938), предшествующее лечение метотрексатом (HR=3,085) или циклоспорином (HR=4,538) продолжительностью более 6 месяцев. Показано влияние сопутствующей и предшествующей небиологической терапии, коморбидных патологий, ранее получаемой биологической терапии, индекса массы тела, отягощенного анамнеза и других признаков на показатель выживаемости каждого из исследуемых биологических агентов, на основании чего автором были определены оптимальные варианты биологической терапии в зависимости от имеющихся клинических характеристик пациентов. В шестой главе диссертант провел описание зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений, в том числе серьезных, которые привели к отмене биологической терапии. Отмечена использованная терапевтическая тактика и исходы нежелательных явлений, а также выделены наиболее значимые потенциальные статистические сигналы о безопасности биологических препаратов в отношении развития частых НЯ.

Данные исследования представлены наглядно и доступно для усвоения информации и соответствуют содержанию глав. В заключении обсуждаются полученные результаты исследования, обоснованно подтверждается точность произведенных обобщений и анализ полученных результатов.

Работа производит очень хорошее впечатление. Автором проведено серьезное исследование проблемы. 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. Принципиальных замечаний по работе нет, оценка работы положительная, отмечается высокая научная и практическая ценность работы.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертанта

Полученные в работе Иванова Романа Александровича результаты и положения являются значимыми для науки и практической медицины. По теме диссертационной работы опубликовано 7 научных работ в ведущих рецензируемых журналах. Автореферат диссертации написан в соответствии с требованиями ВАК РФ, отражает основное содержание исследования и соответствует положениям, выносимым на защиту в диссертационной работе. Выводы и практические рекомендации сформулированы конкретно и четко.

Выявленные недостатки

Существенных недостатков в работе, которые могли бы снизить общую положительную оценку диссертационного исследования Иванова Романа Александровича, не выявлены. Принципиальных замечаний нет. Однако при изучении диссертационной работы возник следующий вопрос:

1. Почему для оценки профиля безопасности биологической терапии диссертантом был выбран метод расчета коэффициента отношения шансов репортирования?

Заключение

Диссертация Иванова Романа Александровича на тему «Выживаемость генно-инженерной биологической терапии при псориазе у пациентов детского возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – педиатрия и 3.1.23. – дерматовенерология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором представлено решение актуальной научной задачи современной педиатрии и дерматологии – разработаны

научно-обоснованные подходы и практические рекомендации по терапевтической тактике назначения и переключения генно-инженерных биологических препаратов у детей с псориазом.

По своей актуальности, новизне, практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа Иванова Романа Александровича 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 14.01.08 - педиатрия,
профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Костик Михаил Михайлович

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
Телефон: +7 (812) 295-06-46
Факс: +7 (812) 295-40-85; e-mail: spb@gpmu.org

«8» июня 2023 г.

Подпись Костика М.М.
удостоверяется
«___» _____ 20___ г.
Нач. отдела делопроизводства СПб ГПМУ
_____ Е.Н. Майорова