«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор
по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
_____ д.м.н. К.Б. Мирзаев
«9» июня 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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 темы выполненной работы

Псориаз является хроническим системным воспалительным заболеванием, значимо влияющим на состояние общего здоровья и качество жизни пациентов, за счет поражения кожи, а также других органов и тканей. Установленный диагноз псориаза тяжелого течения в детском возрасте требует назначение эффективного и безопасного лечения в течение продолжительного периода для достижения и поддержания длительной

ремиссии заболевания. Наиболее подходящим методом воздействия для осуществления данной цели является генно-инженерная биологическая терапия, применение которой позволяет не только добиться в большей части случаев полного очищения кожи, но и уменьшить риск развития коморбидных патологий. Вместе с этим назначение любого биологического агента сопряжено с прогрессирующей потерей его эффективности со временем, что неизбежно приводит к необходимости его замены. При этом назначение следующей линии биологической терапии, как правило, сопровождается уменьшением ожидаемой продолжительности ее эффективного использования. Нерациональный подход к выбору биологического препарата без учета индивидуальных особенностей пациента также приведет к его ранней отмене в результате отсутствия или недостаточной эффективности проводимого лечения, что влечет за собой негативные социально-экономические последствия, связанные в том числе с затратами на обеспечение пациента другим биологическим препаратом и его инициацией, особенно при частой смене терапии.

Ситуация усугубляется тем, что в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют четко сформированные клинические рекомендации или унифицированные протоколы с высокой доказательной базой по терапевтической тактике выбора и переключения биологической терапии у детей с псориазом, а имеющиеся отечественные и зарубежные научные данные носят противоречивый, ограниченный характер и получены на взрослой популяции пациентов, что подчеркивает научную и практическую целесообразность данного диссертационного исследования. Таким образом, особенно актуальна разработка и формирование научно обоснованных рекомендаций по назначению и переключению биологических препаратов, учитывающих индивидуальные потребности и особенности детей, страдающих псориазом, для достижения оптимальной эффективности и продолжительности получения пациентами генно-инженерной биологической терапии, что может быть достигнуто с помощью детального

изучения показателя выживаемости и выявления факторов риска ранней отмены биологической терапии.

Научная и практическая ценность диссертации

Научная и практическая значимость работы Иванова Р.А. несомненны. В работе автором научно обоснована необходимость рационального подбора генно-инженерной биологической терапии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента с целью достижения долгосрочной эффективности и высокой выживаемости биологического лечения.

В работе определены нежелательные варианты переключения генно-инженерных биологических препаратов, влияние на эффективность и выживаемость биологической терапии коморбидных патологий, сопутствующей и предшествующей небиологической системной терапии псориаза у детей.

Автором установлено, что у пациентов детского возраста наличие отягощенного семейного анамнеза по псориазу часто сопровождается отсроченным назначением (>2 лет с момента установления диагноза псориаз) генно-инженерной биологической терапии (68,8% случаев) и ассоциировано с меньшей эффективностью и ожидаемой продолжительностью получения биологического лечения.

В данной работе также была впервые доказана необходимость раннего назначения биологической терапии, минуя длительное лечение небиологическими иммуносупрессивными препаратами при их недостаточной эффективности.

Результаты исследования дают основания использовать их в практической деятельности. Практическая ценность состоит в разработке сформированных автором практических рекомендаций по выбору оптимального биологического агента в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациента детского возраста с

псориазом, что позволит обеспечить лучшие показатели эффективности и выживаемости биологического лечения.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки

Автором впервые была доказана высокая эффективность генно-инженерной биологической терапии препаратом секукинумаб в детской дерматологической практике по сравнению с другими имеющимися биологическими агентами (устекинумаб, этанерцепт, адалимумаб). Впервые автором было доказано отрицательное влияние на выживаемость биологической терапии у детей с псориазом дополнительного назначения циклоспорина в течение длительного времени, как и установлена нецелесообразность назначения метотрексата или курсов физиотерапевтического лечения при недостаточной эффективности ингибиторов TNF-a, которые приводят к отсроченному переключению и снижению выживаемости следующей линии генно-инженерной биологической терапии. Впервые автором отмечено, что длительная терапия препаратом устекинумаб является неблагоприятным фактором, значимо снижающим продолжительность получения пациентом препарата секукинумаб по сравнению с другими вариантами смены биологических агентов. В результате полученных сведений об эффективности и выживаемости биологической терапии у детей, страдающих псориазом, было выявлено, что отмена предшествующей генно-инженерной биологической терапии в результате ее первичной неэффективности связано со значительным снижением выживаемости и эффективности следующей линии проводимого биологического лечения в превалирующем большинстве случаев, что дополнительно подчеркивает важность правильного выбора биологического препарата первой линии терапии. Важными результатами проведенного исследования также были определенные автором значимые факторы риска ранней отмены биологической терапии, нежелательные

варианты переключения биологических препаратов и эффективные стратегии использования сопутствующей небиологической терапии при псориазе у детей. Автором была научно доказана необоснованность распространенного в широкой клинической практике подхода к проведению длительной иммуносупрессивной небиологической системной терапии у пациентов детского возраста, страдающих псориазом, вместо раннего назначения необходимой генно-инженерной биологической терапии. Кроме того, автором была выделена особая группа пациентов – «супер-респондеров» и сформирована концепция возможного достижения практически полного/полного очищения кожи от патологических высыпаний и максимальной продолжительности получения пациентом биологического лечения за счет соблюдения изложенных в работе принципов и практических рекомендаций по рациональному назначению генно-инженерной биологической терапии.

Проведенное в рамках диссертационной работы исследование основывается на современных научных данных об эффективности и выживаемости генно-инженерной биологической терапии у пациентов с псориазом, которые активно обсуждаются в отечественной и мировой литературе. Достоверность результатов аргументирована репрезентативностью выборки, достаточным количеством клинических наблюдений и данных, полученных с применением современных методов статистического анализа. Использованные в работе методы исследования соответствуют поставленным целям и сформированным задачам.

Основные результаты диссертационной работы внедрены и используются в клинической практике 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 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.

Результаты исследования детально проанализированы, корректно систематизированы, обобщены, логичны и научно обоснованы. Сформулированные выводы диссертационной работы не вызывают возражений и представляют собой решение поставленных перед автором целей и задач, и логично вытекают из полученных результатов.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой также представлены в 7 печатных работах, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Выводы работы отражают основные результаты исследования. Поставленная автором цель достигнута, задачи выполнены.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы Иванова Р.А., могут быть использованы в создании клинических федеральных рекомендаций в области педиатрии и дерматовенерологии, а также в работе учреждений первичной медико-санитарной службы – участковых педиатров, врачей-дерматологов, стационарах

дерматовенерологических отделений и лечебно-профилактических учреждений.

Заключение

Диссертационная работа 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, выполненная под руководством д.м.н., профессора Мурашкина Николая Николаевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, касающейся формированию рекомендаций по оптимизации назначения генно-инженерных биологических препаратов как в качестве первой линии терапии, так и при необходимости переключения биологических агентов у детей с псориазом в зависимости от имеющихся факторов риска ранней отмены биологического лечения, что является значимым для педиатрии и дерматовенерологии.

По актуальности темы, объему проведенной работы, новизне и достоверности результатов, практической значимости и методическому уровню работа Иванова Романа Александровича полностью соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г.), 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.

Диссертация Иванова Романа Александровича и отзыв обсуждены на совместном заседании сотрудников кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России « 6 » июня 2023 г. (протокол № 14).

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой
педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Захарова Ирина Николаевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Захаровой И.Н. заверяю
ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Чеботарёва Татьяна Александровна

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
дерматовенерологии и косметологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Мартынов Андрей Александрович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мартынова А.А. заверяю
ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Чеботарёва Татьяна Александровна

Информация о лице, утвердившем отзыв ведущего учреждения.
Доктор медицинских наук, проректор по научной работе и инновациям
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

_____Мирзаев Карин Бадавиевич

Подпись доктора медицинских наук Мирзаева К.Б. подтверждаю
ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Чеботарёва Татьяна Александровна

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
Телефон: 8 (495) 680-05-99
Факс: +7 (499) 254-98-05; e-mail: rmapo@rmapo.ru.

« 9 » июня 2023 г.