ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.026.01, 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 04.07.2023 г № 33

О присуждении Иванову Роману Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Выживаемость генно-инженерной биологической терапии при псориазе у пациентов детского возраста» по специальностям 3.1.21. – «Педиатрия» и 3.1.23. – «Дерматовенерология» принята к защите 2 мая 2023 года, протокол № 13 диссертационным советом 21.1.026.01, 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 науки и высшего образования Российской Федерации № 1695/нк от 07.12.2022).

Соискатель Иванов Роман Александрович, 20 января 1995 года рождения, в 2018 году окончил 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». С 2020 года по настоящее время обучается в аспирантуре на кафедре дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Мурашкин Николай Николаевич, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Костик Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор;
2. Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Академия постдипломного образования, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор;

дали положительные отзывы на диссертацию, отзывы содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Захаровой Ириной Николаевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского и Мартыновым Андреем Александровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой

дерматовенерологии и косметологии, указала, что актуальность диссертационной работы, ее научная новизна, практическая ценность и значимость для педиатрии и дерматовенерологии, дают основания заключить, что диссертация Иванова Р.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, касающейся формирования 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. Отзыв замечаний и вопросов не содержит.

Соискатель имеет 44 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 7 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В работе «Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование» (Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):451-458.) отражены результаты исследования показателя выживаемости биологической терапии у детей, страдающих псориазом. Авторский вклад – 90%.

В статье «Особенности применения генно-инженерной биологической терапии (устекинумаб) у детей с псориазом при наличии сопутствующего метаболического синдрома или неэффективности предшествующей биологической терапии: клинические наблюдения» (Иванов Р.А., Мурашкин Н.Н. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(5):419–429.) описаны клинические случаи пациентов с особенностями применения генно-инженерного препарата устекинумаб у детей, страдающих псориазом, как в качестве препарата первой, так и следующей линии биологической терапии. Авторский вклад – 90%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

д.м.н., профессора кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России Аравийской Е.А. Отзыв положительный, замечаний не содержит; члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, заведующей кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Олисовой О.Ю. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их многолетним опытом работы, высокой компетентностью и научной деятельностью в области педиатрии и дерматовенерологии, в том числе по вульгарному псориазу и применению генно-инженерных биологических препаратов у детей. Выбор ведущей организации обосновывается наличием компетентных специалистов педиатров и дерматовенерологов, имеющих соответствующие тематике диссертации опубликованные труды и способных оценить уровень представленной работы. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны научно обоснованные рекомендации по назначению генно-инженерной биологической терапии у детей, страдающих псориазом, в зависимости от индивидуальных особенностей и клинической ситуации;

предложены оптимальные варианты переключения биологических агентов при псориазе у детей, позволяющие сохранить максимально возможную эффективность и выживаемость биологической терапии;

доказано отрицательное влияние на эффективность и выживаемость биологического лечения длительного предшествующего иммуносупрессивного лечения небиологическими препаратами, а также нецелесообразность назначения метотрексата или курсов физиотерапевтического лечения при недостаточной эффективности ингибиторов TNF-a;

введена в практику новая концепция рационального подбора биологической терапии для достижения пациентом категории «супер-респондер», характеризующейся длительным периодом получения биологических агентов с сохранением их эффективности.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана необходимость раннего назначения биологической терапии (<2 лет с установления диагноза), минуя длительное лечение такими небиологическими иммуносупрессивными препаратами, как метотрексат и циклоспорин, которые могут значимо снизить выживаемость генно-инженерной биологической терапии;

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

изложены наблюдения о выраженном снижении выживаемости препарата секукинумаб при его назначении после предшествующего длительного использования устекинумаба по сравнению с другими вариантами переключения биологических агентов;

раскрыты проблемы отсроченного назначения генно-инженерной биологической терапии и факта регистрации первичной неэффективности биологического лечения у детей, страдающих псориазом, приводящие к выраженному снижению выживаемости и уменьшению доли пациентов, достигающих улучшения индикаторного показателя PASI 90;

изучены показатели эффективности и выживаемости, а также профиль безопасности таких биологических агентов, применяющихся в лечении псориаза у детей, как этанерцепт, адалимумаб, устекинумаб и секукинумаб;

проведена модернизация стандартизированных рекомендаций и терапевтической тактики назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии псориаза в детском возрасте.

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

разработаны и внедрены в клиническую практику 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 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 сформированные практические рекомендации;

определены перспективы рационального назначения генно-инженерной биологической терапии псориаза у детей, учитывающие индивидуальные особенности пациента и имеющиеся факторы риска наступления ранней неэффективности и отмены биологического лечения;

создан комплексный подход к подбору оптимального биологического агента у детей, страдающих псориазом, на основании индивидуальных факторов и наличия коморбидных патологий;

представлены предложения по дальнейшему изучению выживаемости биологической терапии и совершенствованию медицинской помощи детям, страдающих псориазом.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы использованы соответствующие поставленной цели и задачам дизайн и методология исследования, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, подготовка, анализ и интерпретация полученных

результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа;

теория проведенного диссертационного исследования построена на известных опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе проверяемых данных и фактах об эффективности и выживаемости генно-инженерной биологической терапии у детей с псориазом;

идея оптимизации отечественных алгоритмов по назначению генно-инженерной биологической терапии псориаза у детей **базируется** на мировой терапевтической тактике, опыте лечения и тенденциях к обеспечению максимально возможного эффективного временного периода использования биологических агентов в детской дерматологической практике;

использованы ранее полученные данные зарубежных авторов об эффективности, профиле безопасности и показателях выживаемости биологических препаратов у детей, страдающих псориазом, также проанализированы имеющиеся сведения в отношении полученных предикторов ранней отмены биологического лечения из мировой литературы;

установлено качественное совпадение авторских результатов, касающихся демонстрации лучших показателей выживаемости биологического агента устекинумаб по сравнению с этанерцептом, адалимумабом и секукинумабом, а также касательно таких факторов риска недостаточной эффективности и ранней отмены биологической терапии, как наличие у пациента высокого индекса массы тела и наличие опыта использования биологических агентов, с опубликованными данными в независимых зарубежных источниках по изучаемой тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с применением программы IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, США). Описание количественных признаков осуществлялось с помощью медианы и [25-й; 75-й процентили] (ненормальное распределение). Качественные признаки были представлены в виде значения абсолютного количества с указанием процента от общего числа. Сравнение количественных признаков двух независимых групп осуществлялось при помощи U-критерия Манна-Уитни, сравнение нескольких

независимых выборок – путем вычисления Н-критерия Краскела-Уоллиса. Продолжительность получения биологической терапии устанавливалась с помощью анализа выживаемости Каплана–Мейера, оценка межгрупповых различий осуществлялись с помощью логарифмического рангового теста. Выявление предикторов отмены ГИБТ проводилось методом однофакторной и многофакторной регрессии Кокса. Оценка профиля безопасности биологической терапии проводилась на основании коэффициента отношения шансов репортирования.

Личный вклад соискателя состоит в реализации поставленных этапов диссертационного исследования: анализе отечественных и зарубежных научных источников литературы по теме диссертации, постановке цели и задач научной работы, подготовке и написании обзора литературы, составлении плана и дизайна исследования, автором проведена непосредственная клиническая работа с пациентами, включающая обследование и лечение, формировании базы данных с последующим анализом, обработкой и интерпретацией полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, а также в подготовке и написании научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Иванов Роман Александрович ответил на задаваемые в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию полученных научных результатов, полностью удовлетворившую авторов вопросов.

На заседании 04.07.2023 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи отечественной педиатрии и дерматовенерологии по усовершенствованию принципов определения биологического препарата выбора при псориазе в детском возрасте, учитывающих предшествующее лечение и наличие факторов риска наступления ранней неэффективности и отмены генно-инженерного биологического лечения,

присудить Иванову Роману Александровичу ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 30 человек, из них 12 докторов наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия» и 3 докторов наук по специальности 3.1.23. – «Дерматовенерология», участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 30, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"05" июля 2023 г.