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 02.07.2024 г № 22

О присуждении Кондратьевой Наталье Михайловне, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Анти-В-клеточная терапия ритуксимабом – эффективная и безопасная опция лечения тяжелых вариантов ювенильного артрита» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.27. Ревматология принята к защите 27 апреля 2024 г., протокол № 14 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, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 574/нк от 11.06.2024).

Соискатель Кондратьева Наталья Михайловна, 19 июля 1996 года рождения, в 2019 году окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Педиатрия». С 2021 года по настоящее время обучается в аспирантуре в федеральном государственном автономном учреждении

«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

Диссертация выполнена в ревматологическом отделении федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Алексеева Екатерина Иосифовна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ревматологическое отделение, заведующая; доктор медицинских наук, Дворяковская Татьяна Маратовна, федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, лаборатория иммунопатологии детского возраста, заведующая.

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.Ушакова Светлана Анатольевна - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии Института материнства и детства, профессор;

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзывы содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»», г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном

Никишиной Ириной Петровной, заведующей лабораторией ревматических заболеваний детского возраста указала, что диссертация Кондратьевой Натальи Михайловны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по определению показаний к назначению и безопасному применению ритуксимаба у пациентов с тяжелым течением ЮИА, что является значимым для педиатрии и ревматологии. Отзыв содержит вопросы и непринципиальные замечания.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 5 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В работе «Эффективность применения ритуксимаба у пациентов с юношеским артритом без системных проявлений» (Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю.,и др.. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(3): 56–66. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-3-56-66), проведена оценка эффективности терапии у пациентов с несистемными вариантами ювенильного артрита. Авторский вклад 80%. В работе «Эффективность ритуксимаба в терапии системного ювенильного идиопатического артрита» (Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., и др. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(6): 27–44. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-6-27-44), показана эффективность терапии ритуксимабом у пациентов с тяжелым течением юношеского артрита с системным началом; применение ритуксимаба позволяет значительно снизить число системных проявлений, нормализовать лабораторные показатели активности, купировать суставной синдром. Авторский вклад 70%. В работе «Сравнительная оценка эффективности терапии ритуксимабом у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» (Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., и др. Вопросы практической педиатрии. 2024; 19(1): 7–25. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-1-7-25) проведена оценка сравнительной эффективности терапии у пациентов ранее получавших и

не получавших генно-инженерно биологическую терапию, доказано, что эффективность ритуксимаба не снижается после применения других ГИБП. Авторский вклад 75%. В работе «Безопасность долгосрочного применения ритуксимаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: результаты когортного ретроспективного исследования» (Кондратьева Н.М., Дворяковская Т.М., Криулина Т.Ю., и др. Вопросы практической педиатрии. 2024; 2024; 19(2): 33-58. DOI: 10.20953/1817-7646-2024-2-33-58.) проанализированы перечень и частота развития нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом, а также факторы, которые могут повлиять на частоту и тяжесть нежелательных явлений при применении ритуксимаба. Авторский вклад 85%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- к.м.н., заведующего педиатрическим отделением ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница» Е.А. Лигостаевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит; д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ Малиевского В.А. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их практической деятельностью и научными интересами в области педиатрии и детской ревматологии, а также их авторитетом в профессиональных кругах и наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры педиатрии, специалистов ревматологов и педиатров, имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященных применению ритуксимаба в педиатрической практике и ювенильному идиопатическому артриту. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны рекомендации по оценке эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ювенильного

артрита, а также определены показания к назначению терапии ритуксимабом пациентам с ювенильным артритом;

предложены мероприятия по диагностике и лечению нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии ритуксимабом;

доказана возможность безопасного и эффективного применения анти-В-клеточной терапии в виде терапевтической опции у пациентов с резистентными формами ювенильного артрита;

введены в клиническую практику протоколы мониторинга, профилактики и лечения нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ювенильным артритом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана необходимость проведения углубленных диагностических мероприятий по исключению инфекционных процессов (проведение лабораторных – ПЦР, серологических, микробиологических методов, лучевых методов диагностики) у пациентов с ювенильным артритом, получающих терапию ритуксимабом;

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

изложены доказательства того, что при соблюдении рекомендаций по ведению пациентов в условиях терапии ритуксимабом, применение анти-В-клеточной терапии демонстрирует стойкий контроль над течением заболевания у 45% пациентов, резистентных к предшествующей противоревматической терапии;

раскрыт перечень нежелательных явлений на фоне терапии, необходимость применения диагностических и лечебных мероприятий для предотвращения и их своевременного купирования;

изучены показатели эффективности (лабораторные, клинические, данные по индексам и шкалам, применяемым в детской ревматологической практике) терапии ритуксимабом у пациентов с различными вариантами ювенильного

артрита; перечень нежелательных (инфузионных, инфекционных, иных) явлений в условиях терапии и методы их разрешения;

проведена модернизация диагностических и лечебных мероприятий при развитии нежелательных явлений у пациентов на фоне терапии ритуксимабом.

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

разработаны и внедрены в клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России основные положения исследования. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

определены показания к назначению ритуксимаба пациентам с различными вариантами ювенильного артрита;

создан подход к ведению пациентов с различными вариантами ювенильного артрита в условиях терапии ритуксимабом;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию терапевтической тактики у пациентов с резистентным течением ювенильного артрита.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы использован достаточный объем наблюдений, для оценки активности заболевания применялись общепринятые в ревматологической практике международные шкалы, анализ полученных данных осуществлен с применением современных статистических методик;

теория проведенного исследования построена на известных данных и фактах об этиологии и патогенезе различных вариантов ювенильного артрита и эффективности анти-В-клеточной терапии, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации;

идея анти-В-клеточной терапии в качестве эффективной и безопасной опции терапии тяжелых вариантов ювенильного артрита базируется на ранее полученных данных об эффективности и безопасности препарата и анализе зарубежного и отечественного клинического опыта применения ритуксимаба у детей и взрослых с ревматическими болезнями;

использованы данные научной литературы, посвященные проблеме развития нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с различными ревматическими и неревматическими заболеваниями, данные клинических наблюдений и малочисленных исследований по применению ритуксимаба у детей с юношеским артритом; результаты диссертационного исследования соотносятся с данными мировой литературы по изучаемому вопросу;

установлено качественное совпадение авторских результатов перечня нежелательных явлений на фоне терапии ритуксимабом с опубликованными результатами в независимых зарубежных источниках по данной тематике у пациентов с другими заболеваниями, получавшими терапию ритуксимабом;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ R-Studio версия 4.2.1 (Free Software Foundation Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы, межквартильных интервалов, минимальных и максимальных значений, качественных – с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для определения наличия взаимосвязи использованы коэффициент ранговой корреляции Спирмена; критерий Вилкоксона, критерий χ-квадрат и точный критерий Фишера, критерий Мак-Немара. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p<0,05$. Оценка безопасности терапии проведена путем определения частоты развития нежелательных явлений, которая выражена в абсолютных, относительных значениях и в перерасчете на суммарный срок наблюдения.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в работе на всех ее этапах: анализе данных мировой и отечественной литературы,

составлении цели, задач и дизайна исследования, проведении сбора данных и их статистической обработке, а также в анализе полученных данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику предложенных рекомендаций.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Кондратьева Наталья Михайловна аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 02.07.2024 года диссертационный совет принял решение, за новое решение важной научной задачи педиатрии и ревматологии по обоснованию возможности применения ритуксимаба в качестве дополнительного эффективного метода терапии у резистентных к стандартному лечению пациентов с юношеским артритом, присудить Кондратьевой Наталье Михайловне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 31 человека, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, 3 докторов наук по специальности 3.1.27 Ревматология, участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за 30, против 1, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Смирнов Иван Евгеньевич

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская Ирина Валериевна

"03" июля 2024 г.