ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.023.01, 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 02.07.2019 г № 22

О присуждении Мамутовой Анне Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Предикторы ремиссии при лечении генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений» по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» принята к защите 26 апреля 2019 года, протокол № 14 диссертационным советом Д 001.023.01, 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 образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 344 НК от 18.12.2018).

Соискатель Мамутова Анна Владимировна, 1991 года рождения, в 2014 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия». В настоящее время обучается в аспирантуре по специальности «Педиатрия» на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в ревматологическом отделении федерального

государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН Алексеева Екатерина Иосифовна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ревматологическое отделение, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор медицинского института, кафедра педиатрии, заведующая;

2. Продеус Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования "Высшая медицинская школа", кафедра иммунологии, аллергологии и иммунотерапии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном заключении, подписанном Костиком Михаилом Михайловичем, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры госпитальной педиатрии, указала, что по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, полноте изложения материалов диссертация Мамутовой Анны Владимировны является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача по оптимизации и персонификации терапии пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию» (Карасёва А.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(4):321-325.) описан клинический случай пациента с ювенильным идиопатическим артритом, получавшего этанерцепт, рассмотрены предикторы эффективности проводимой терапии. Авторский вклад – 90%.

В статье «Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование» (Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Рудницкая М.Г., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалёв А.В., Мамутова А.В. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 207–215.) описаны результаты исследования в группе пациентов, лечившихся тоцилизумабом. Авторский вклад – 75%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- д.м.н., заместителя главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе ГБУЗ "Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ" С.И. Валиевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит;

- к.м.н., доцента кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России Ю.М. Спиваковского. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их ведущими позициями в современной отечественной педиатрии, глубокими знаниями как в области педиатрии, так и в сфере детской ревматологии и иммунологии, использования

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Опыт успешного применения этанерцепта у пациентки с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита с обзором предикторов хорошего ответа на проводимую терапию.» (Карасёва А.В., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(4):321-325.) описан клинический случай пациента с ювенильным идиопатическим артритом, получавшего этанерцепт, рассмотрены предикторы эффективности проводимой терапии. Авторский вклад – 90%.

В статье «Прогностические факторы ответа на терапию тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: когортное исследование» (Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Исаева К.Б., Слепцова Т.В., Денисова Р.В., Солошенко М.А., Ломакина О.Л., Фетисова А.Н., Рудницкая М.Г., Ванькова Д.Д., Альшевская А.А., Москалёв А.В., Мамутова А.В. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (3): 207–215.) описаны результаты исследования в группе пациентов, лечившихся тоцилизумабом. Авторский вклад – 75%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- д.м.н., заместителя главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе ГБУЗ "Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ" С.И. Валиевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит;

- к.м.н., доцента кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России Ю.М. Спиваковского. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их ведущими позициями в современной отечественной педиатрии, глубокими знаниями как в области педиатрии, так и в сфере детской ревматологии и иммунологии, использования

генно-инженерных биологических препаратов. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедры госпитальной педиатрии, а также наличием профильных специалистов, изучающих прогностические факторы ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, имеющих публикации по данной теме. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия – растворимым рецептором к ФНОα (этанерцептом), моноклональными антителами к ФНОα (адалимумабом) и рецептору ИЛ-6 (тоцилизумабом) пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений;

предложены новые подходы к назначению и коррекции терапии генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений;

доказано, что разработанный алгоритм достоверно повышает вероятность достижения ремиссии как целевого показателя терапии детей с ЮИА в течение 12 месяцев наблюдения;

введено понятие «ранние предикторы ответа» для оценки эффективности биологической терапии через 1 месяц лечения и решения вопроса о необходимости коррекции терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана взаимосвязь определенных демографических, клинических и лабораторных параметров с ответом на терапию генно-инженерными биологическими препаратами – этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс библиографических, клинико-лабораторных, математико-статистических методов исследования, включающих оценку эффективности

проводимой терапии по критериям АКРпеди, C.Wallace, JADAS71, а также логистический регрессионный анализ;

изложены результаты оценки взаимосвязи вероятных предикторов ответа на биологическую терапию и эффективности терапии, применительно к каждому из исследуемых препаратов по отдельности; на основе выявленных предикторов ответа разработан алгоритм персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия;

раскрыты проблемы, ограничивающую разработку алгоритмов персонифицированного лечения разными генно-инженерными биологическими препаратами пациентов с ювенильным идиопатическим артритом: малое число работ, посвященных предикторам ответа на терапию;

изучены эффективность этанерцепта, адалимумаба, тоцилизумаба у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлении в течение 12 месяцев; методом многофакторного регрессионного анализа и построением итоговой модели ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами установлены предикторы развития ремиссии заболевания;

проведена модернизация алгоритмов назначения и коррекции биологической терапии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

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

разработаны и внедрены в научную и клиническую работу ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в лекционный курс программ повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии и детской ревматологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)».

определены перспективы практического применения разработанного алгоритма персонализированного лечения генно-инженерными биологическими

препаратами с разным механизмом действия с учетом предикторов и «ранних» предикторов развития ремиссии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений для дальнейших научных исследований и клинической практики;

создана система практических рекомендаций по использованию разработанного алгоритма;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы использованы достаточный объем наблюдений, международные инструменты оценки эффективности проводимой терапии, современные методы статистической обработки (пакет программ R-Studio версия 1.0.).

теория проведенного исследования построена на известных, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, постулатах о необходимости достижения главной цели провтиворевматической терапии – ремиссии заболевания.

идея разработки и создания алгоритма персонализированного лечения генно-инженерными биологическими препаратами с учетом предикторов ответа пациентов с ЮИА **базируется** на современной концепции персонифицированной терапии, активно обсуждаемой в медицинском сообществе;

использованы ранее полученные данные зарубежных и отечественных авторов о предикторах ответа на биологическую терапию;

установлено качественное совпадение авторских результатов по предикторам наилучшего ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами, с опубликованными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора и обработки исходной информации. Проведено длительное ретроспективное когортное исследование групп пациентов с ЮИА без системных проявлений, которым была назначена терапия этанерцептом, адалимумабом и тоцилизумабом. Для определения

предикторов ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами использовали логистический регрессионный анализ. В многофакторный анализ включались показатели, отобранные на основании предварительного однофакторного логистического регрессионного анализа при уровне значимости $p<0,2$, а также клинически важные потенциальные предикторы. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной были представлены в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались значимыми при $p<0,05$. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio версия 1.0.136 (Free Software Foundation Inc., США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Личный вклад соискателя состоит в личном участии диссертанта в изучении литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении медицинских данных пациентов, включенных в исследование, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

На заседании 02.07.2019 года диссертационный совет принял решение присудить Мамутовой А.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 34 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 23, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета И.Е. Смирнов

Ученый секретарь
диссертационного совета И.В. Винярская

"02" июля 2019 г.