ОТЗЫВ на автореферат диссертационной работы Валиевой Сании Ириковны на тему: «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» 14.01.22 –«Ревматология».

Диссертационная работа Валиевой С.И. посвящена одной из наиболее актуальных проблем педиатрической ревматологии – лечению системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), отличающегося тяжелым течением и исходом. У этих больных часто развиваются такие грозные внесуставные проявления сЮИА как фебрильная лихорадка, кардит, интерстициальные поражения легких и серозит. У половины пациентов рецидивирует хронический полиартрит (с системными проявлениями или без них), прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается функциональная недостаточность, возможно развитие такого жизнеугрожающего состояния как синдром активации макрофагов. Лечение сЮИА является одной из самых сложных проблем в детской ревматологии. До последнего времени препаратами первого выбора для лечения сЮИА являлись глюкокортикоидные гормоны (ГК) для внутривенного и перорального применения. Однако, у большинства пациентов ГК не контролируют течение заболевания, не предотвращают рецидивов системных проявлений, прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации. Длительное применение ГК приводит к тяжелым, часто необратимым последствиям (нанизм, остеопороз, компрессионные переломы позвонков, гормонозависимость и гормонорезистентность). Многочисленные исследования свидетельствуют о низкой эффективности метотрексата и ингибиторов фактора некроза опухолей α (ФНОα) при сЮИА. Исследований об использовании метотрексата в высокой дозе без применения ГК в качестве препаратов первой линии, в педиатрической ревматологии не проводилось.

Современные представления об иммунопатогенезе сЮИА способствуют выявлению новых факторов, которые становятся мишенями для генно-инженерных биологических препаратов. Исследования последних лет показали, что наиболее перспективными терапевтическими опциями при этой форме заболевания могут быть анти В клеточная терапия ритуксимабом и анти ИЛ6 терапия тоцилизумабом. По данным клинических испытаний у взрослых пациентов с ревматоидным артритом, терапия ритуксимабом способствует более выраженному клиническому ответу по критериям АКР (Американская коллегия ревматологов), улучшению показателей качества жизни, чем монотерапия метотрексатом.

Существуют единичные исследования эффективности ритуксимаба при аутоиммунных и ревматических заболеваниях у детей. Однако, до настоящего времени в литературе не описаны результаты длительного лечения ритуксимабом пациентов с сЮИА, подробно не изучено его влияние на системные проявления, артрит и показатели иммунного ответа. Данные мировой литературы также свидетельствуют о высокой эффективности анти ИЛ6 терапии тоцилизумабом при сЮИА, что обусловлено его действием на ключевые механизмы развития заболевания Таким образом, представленная на защиту диссертационная работа актуальна, своевременна и востребована.

Целью исследования Валиевой С.И. явилась разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику новых эффективных технологий лечения системного ЮИА. Задачи отражают направление исследований для достижения цели.

Для решения задач было обследовано 184 ребенка в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных в ревматологическое отделение ФГБУ «НЦЗД РАМН» в связи с тяжелым течением сЮИА. Диагноз устанавливали на основании классификационных критериев ILAR, оценка эффективности

проводимой терапии осуществлялась на основании международных стандартов – педиатрических критериев улучшения Американской коллегии ревматологов ($АКР_{педи}$) и критериев ремиссии C.Wallace.

Впервые в детской ревматологической практике в ходе проведенного исследования изучено влияние пульс-терапии метотрексатом, лечения ритуксимабом и тоцилизумабом на системные проявления, активность артрита и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА. Установлены сроки развития ремиссии внесуставных и суставных проявлений болезни, ее длительность, а также определено необходимое число курсов лечения ритуксимабом для индукции ремиссии. Изучена динамика функциональной способности больных в условиях лечения высокими дозами метотрексата, анти В клеточной и анти ИЛ6 терапии. Проведен анализ индивидуальной эффективности метотрексата в высоких дозах, ритуксимаба и тоцилизумаба по педиатрическим критериям $АКР_{педи}$. Проанализирована частота нежелательных явлений при применении пульс-терапии метотрексатом, ритуксимаба и тоцилизумаба. Отдельно изучена эффективность и безопасность «переключения» на противоревматический препарат с другим механизмом действия при первичной неэффективности метотрексата, ритуксимаба или тоцилизумаба, а также эффективность и безопасность «переключения» на ингибиторы ФНОα при персистирующем артрите и ремиссии системных проявлений. По итогам исследования разработан алгоритм дифференцированного назначения генно-инженерных биологических препаратов при сЮИА.

Судя по автореферату, диссертационная работа Валиевой С.И. представляет собой приоритетное исследование, выполненное на высоком методическом уровне, имеющее научное и практическое значение. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. В

качестве практических рекомендаций представлен подробный протокол лечения сЮИА. Основные материалы диссертационного исследования отражены в 50 публикациях, 27 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, 3 – статьи в иностранной печати.

В целом, диссертационная работа «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» является законченным научно-квалификационным исследованием в котором решена актуальная для педиатрической ревматологии проблема: разработка и внедрение новых эффективных технологий лечения системного ювенильного идиопатического артрита. Представленное исследование полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Валиева Сания Ириковна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 – «Ревматология».

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры детских болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России.
Адрес: Москва 119991,
Ул. Трубецкая, дом 8 стр.2.
Тел. 8(499)248 05 53 Лыскина Галина Афанасьевна

«29» мая 2014 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела Ученого совета
ГБОУ ВПО Первого МГМУ
им. И.М.Сеченова
Минздрава России Кожухина О.В
"___"___20__ г. подпись

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Валиевой Сании Ириковны на тему: «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» 14.01.22 –«Ревматология».

Диссертационная работа Валиевой С.И. посвящена изучению разработке новых эффективных технологий лечения системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), а также их внедрению в детскую ревматологическую практику. Тема диссертационного исследования Валиевой С.И. представляется чрезвычайно актуальной. Дети, страдающие системным вариантом ЮИА, представляют собой наиболее тяжелую группу больных с трудно контролируемым течением заболевания и нередко сопровождающиеся катастрофически протекающими жизнеугрожающими осложнениями.

По современным представлениям сЮИА занимает особое положение в структуре ювенильных артритов. Многие специалисты рассматривают данную форму заболевания как аутовоспалительный процесс с ведущей ролью интерлейкинов (ИЛ)6 и 1β в формировании патогенеза заболевания. Большое значение придается и роли ИЛ17, 22, 23 и фактору некроза опухоли (ФНО)α в хроническом воспалении, присущем этому заболеванию. Во многом благодаря эффекту, получаемому при проведении терапии, расширяются наши знания о ведущих механизмах формирования заболевания. Результаты, полученные в данной работе чрезвычайно важны как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения. Эффективность ритуксимаба у больных с сЮИА однозначно свидетельствует о роли и аутоантител и, возможно, аутореактивных лимфоидных клеток в патогенезе данного заболевания. По сути автору удалось доказать наличие различных фенотипов и эндотипов сЮИА. Создание уникального алгоритма выбора терапии сЮИА приблизило нас к созданию персонализированной терапии этих больных, позволяющей добиться контроля течения заболевания у большинства пациентов.

Лечение традиционными иммуносупрессивными препаратами, включая метотрексат в стандартных дозах (15 мг/м2/нед), в большинстве случаев не влияет на достижения контроля заболевания и прогрессирование костно-хрящевой деструкции. В то же время, в крупных зарубежных исследованиях было доказано, что в стандартных дозах, применяемых в ревматологии, метотрексат в большей мере обладает противовоспалительным, а не иммунопосупрессивным эффектом. Эти результаты позволяют предположить, что применение метотрексата в более высоких дозах могли бы позволить получить лучший терапевтический эффект у части больных с ювенильными артритами.

До настоящего времени во всех широко применяемых алгоритмах лечения препаратами первого выбора сЮИА являлись глюкокортикоидные гормоны (ГК) для внутривенного и перорального применения. Однако у большинства пациентов они не только не контролируют течение заболевания, но и приводят к тяжелым осложнениям и нарастанию инвалидизации.

Исследований, посвященных использованию метотрексата в высокой дозе без применения глюкокортикоидов в качестве препаратов первой линии, в педиатрической ревматологии до сих пор не проводилось.

Значительный прогресс в лечении ЮИА, отмеченный в последние годы, связан с разработкой и внедрением в клиническую практику принципиально новой группы лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первыми препаратами для лечения ЮИА стали ингибиторы ФНОα.

Несмотря на высокую эффективность метотрексата и ингибиторов фактора некроза опухолей α (ФНОα) при суставных вариантах заболевания, эти препараты не оказывают требуемый эффект при сЮИА. Наиболее эффективными препаратами в лечении данной формы ювенильных артритов являются анакинра, абатацепт и тоцилизумаб, а при активном артрите ФНОα-ингибиторы или анакинра, абатацепт и тоцилизумаб. Исследования последних лет показали, что перспективными направлениями при этой форме заболевания могут быть анти В клеточная терапия ритуксимабом.

На сегодняшний день в мире проведено несколько крупных контролируемых клинических испытаний, подтвердивших достаточно высокую эффективность и безопасность ритуксимаба при ревматоидном артрите у взрослых. Исследования эффективности ритуксимаба у больных детей с сЮИА не проводились.

Таким образом, актуальность проведенного исследования определяется с одной стороны, недостаточными знаниями о механизмах развития сЮИА, а с другой - неэффективностью большинства современных методов терапии и неуклонным прогрессированием заболевания. Кроме того, актуальность диссертационного исследования объясняется необходимостью разработки и внедрения методов терапии, способных уменьшить или предотвратить тяжелые инвалидизирующие осложнения глюкокортикоидной терапии. С этой точки зрения сравнительное исследование с использованием уже известных схем и препаратов в лечении сЮИА с инновационными методами лечения, используемые диссертантом, может помочь выработать новые стратегии лечения. Особенно хочется подчеркнуть, что исследований, посвященных использованию ГИБП без применения глюкокортикоидов в качестве препаратов первой линии, в педиатрической ревматологии также не проводилось.

Целью исследования Валиевой С.И. явилась разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику новых эффективных технологий лечения системного ЮИА.

К основным результатам, представляющим научную новизну, следует отнести:

- комплексное исследование эффективности и безопасности новых терапевтических технологий с применением генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител к CD 20+ В лимфоцитам, рецептору ИЛ6, ингибиторов ФНОα) и пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м2/нед у наиболее тяжелого контингента пациентов с сЮИА;
- установление различного, как по выраженности, так и по скорости развития терапевтического эффекта ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) и метотрексата в дозе 50 мг/м^2

/нед у пациентов с сЮИА. Наиболее быстрый эффект развивается при применении тоцилизумаба (анти ИЛ6 терапии);

- успешное применение анти В клеточной терапии ритуксимабом у наиболее тяжелого контингента больных с сЮИА с опасными для жизни системными проявлениями (40%) и выраженной инвалидизацией (80%);

- применение ГИБП и пульс-терапии метотрексатом обладают гормонсберегающим эффектом;

- оценка эффективности и безопасности «переключения» на второй противоревматический препарат, в том числе ГИБП с другим механизмом действия, для преодоления первичной, вторичной и парциальной неэффективности препарата первого выбора.

Практическая значимость диссертационной работы Валиевой С.И. состоит, прежде всего, в разработке нового, инновационного и высокоэффективного дифференцированного подхода к лечению самого тяжелого контингента больных с сЮИА, не предусматривающего применение пероральных и внутрисуставных глюкокортикоидов в качестве препаратов первого выбора. Доказано, что в качестве препарата первого ряда целесообразно применение тоцилизумаба сразу после верификации диагноза; «переключение» на ритуксимаб в случае первичной неэффективности через 3-6 месяцев, а также на любом сроке при вторичной неэффективности; переключение на ингибитор ФНОα в случае парциальной неэффективности тоцилизумаба и ритуксимаба, проявляющейся персистированием или рецидивом артрита при ремиссии внесуставных проявлений не менее 1 года.

Автореферат диссертации Валиевой С.И. «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» отражает все основные положения диссертации и написан по стандартному плану.

Основу работы составило наблюдение за 184 пациентами с сЮИА в возрасте от 1 года до 17 лет. Были использованы современные клинические и лабораторные методы обследования. Эффективность терапии ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) и метотрексата в дозе 50 мг/м^2/нед оценивалась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов. Отдельно

изучена эффективность и безопасность «переключения» на противоревматический препарат с другим механизмом действия при первичной неэффективности метотрексата, ритуксимаба или тоцилизумаба, а также эффективность и безопасность «переключения» на ингибиторы ФНОα при персистирующем артрите и ремиссии системных проявлений.

Достаточный объем, современные адекватные методы исследования и корректная статистическая обработка данных позволили автору сформулировать убедительные и аргументированные выводы, которые целиком основаны на представленных в работе результатах, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, и адекватно отражают основные положения работы.

Без сомнения, разработанный автором по итогам исследования протокол дифференцированного назначения ГИБП и метотрексата в высокой дозе при системной форме ЮИА должны быть рекомендованы для широкого практического использования в детской ревматологической практике.

Результаты диссертационной работы прошли широкую апробацию. Они отражены в 50 публикациях в отечественной и зарубежной печати, включая 27 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных медицинских конгрессах в России и за рубежом.

В целом, диссертационная работа Валиевой Сании Ириковны «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита», является законченным научно-исследовательским трудом, в котором содержится решение актуальной для педиатрической ревматологии проблемы по разработке и внедрению новых эффективных технологий лечения системного ювенильного идиопатического артрита без применения глюкокортикоидов в качестве препаратов первого ряда. По актуальности, новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым

Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Валиева Сания Ириковна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 –«Ревматология».

Заведующий кафедрой педиатрии
им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО ГБОУ ВПО
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Новик Г.А.

«27» мая 2014 г.

194100, Санкт-Петербург, улица Литовская, д.2, +7 (812) 5423983

Личную подпись д.м.н., профессора Новика Г.А. заверяю

Подпись Новика Г.А.
удостоверяется
Начальник Васильева С.М.
мая 2014 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Валиевой Сании Ириковны на тему: «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» 14.01.22 –«Ревматология».

Лечение аутоиммунных болезней традиционно считается одной из самых сложных проблем, как в терапевтической, так и в педиатрической практике. Тем более, когда это касается такого сложного заболевания, как ювенильный идиопатический артрит.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний и является самым распространенным хроническим ревматическим заболеванием детского возраста. Уникальным подтипом ЮИА является системный вариант болезни, который характеризуется наличием внесуставных проявлений – лихорадки, сыпи, органомегалии, серозитов.

На протяжении многих лет системный ЮИА рассматривался как практически некурабельное заболевание. Терапия основывалась на применении высоких доз глюкокортикоидов и НПВП, которые не способны оказывать контролирующего влияния на течение болезни и предотвращать развитие костно-хрящевой деструкции. При снижении дозы глюкокортикоидов до поддерживающей, как правило, развивалось тяжелое обострение заболевания, требующее повышения дозы ГК.

Однако, прогресс медицинской науки позволил пересмотреть взгляды на прогноз и течение сЮИА. В последние годы накапливается все больше фактов свидетельствующих о том, что применение современных высокоэффективных методов лечения позволяет индуцировать ремиссию

заболевания в достаточно короткие сроки, значительно повысить качество жизни и улучшить отдаленный прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания.

Изучению эффективности и безопасности принципиально новых подходов к терапии сЮИА и посвящена диссертационная работа Валиевой С.И. Автором поставлена чрезвычайно актуальная для педиатрии и ревматологии цель – разработать эффективный и безопасный алгоритм лечения сЮИА.

В исследовании изучена эффективность и безопасность применения высоких доз классического иммунодепрессанта метотрексата, а также принципиального нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов – в лечении сЮИА. Определено место каждого из препаратов в терапии этого тяжелого заболевания.

Автором проведено не имеющее аналогов в мировой педиатрической ревматологии длительное (на протяжении 5 лет) исследование эффективности и безопасности химерных моноклональных антител к CD20+ В лимфоцитам - ритуксимаба у пациентов в самым тяжелым, резистентным к традиционным иммунодепрессантам и другим ГИБП сЮИА.

Изучена эффективность и безопасность антител к рецептору ИЛ6 – тоцилизумаба при сЮИА в активными внесуставными проявлениями, а также эффективность и безопасность «переключения» на ингибиторы ФНОа при сЮИА с ремиссией экстаартикулярных проявлений и персистирующим суставным синдромом.

Несомненным достоинством работы является то, что автору удалось включить в исследование большое число пациентов (n=184), поскольку сЮИА относится к группе орфанных болезней.

Автореферат диссертации Валиевой С.И. на тему «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» написан по традиционному плану и отражает основные положения диссертации. В

работе Валиевой С.И. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Дана исчерпывающая клиническая характеристика пациентов, четко описаны использованные клинические и лабораторные методы обследования, а также методики оценки эффективности и безопасности проводимой терапии. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Практические рекомендации написаны подробно и являются закономерным итогом проведенной научно-исследовательской работы.

Валиевой С.И. удалось всесторонне отразить основные материалы диссертационного исследования в 50 публикациях, 27 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций, 3 – статьи в иностранной печати. Результаты исследования доложены на российских и международных педиатрических и ревматологических научных форумах. Автореферат написан хорошим литературным языком, читается с интересом.

В целом, диссертационная работа Валиевой Сании Ириковны «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» является законченным научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном методическом уровне. В работе решена важная для педиатрической ревматологии проблема - изучена эффективность и безопасность принципиально новых подходов к терапии сЮИА, а также разработан алгоритм дифференцированной терапии этого заболевания с применением генно-инженерных биологических препаратов без назначения глюкокортикоидов для перорального приема в качестве препаратов первой линии терапии. Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научную практическую значимость.

Она полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Валиева Сания Ириковна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 –«Ревматология».

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры факультетской педиатрии
с курсом детских болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России И.А.Деев

«29» мая 2014 г.

Личную подпись д.м.н., профессора И.А.Деева заверяю

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь М.Ю. Хлусова
«29» мая 2014 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Валиевой Сании Ириковны на тему: «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия»

14.01.22 –«Ревматология».

Диссертационная работа Валиевой С. И. дает ответы на ряд актуальных вопросов. Известно, что системный ювенильный идиопатический артрит является самой тяжелой формой ювенильного артрита, приводящей к быстрой инвалидизации, а в ряде случаев и гибели пациентов. В нозологической структуре ювенильного артрита на долю сЮИА приходится 60%. Для лечения сЮИА используется очень большое число препаратов с различной химической структурой и фармакологическими свойствами, общими механизмами действия которых является способность подавлять развитие воспаления. К ним относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (для орального, внутривенного и внутрисуставного применения), классические иммунодепрессанты (медленно действующие противоревматические средства).

«Золотым стандартом» лечения ЮИА на сегодняшний день является метотрексат. Его применение позволяет контролировать течение суставных вариантов ЮИА. Однако, достоинства препарата не столь очевидны при лечении тяжелого системного варианта заболевания. Исследования, показали, что применение метотрексата в стандартных дозах при сЮИА практически неэффективно. В то же время недостаточно изучено влияние высоких доз препарата на системные проявления заболевания и активность суставного синдрома.

Другим актуальным вопросом является место и роль генно-инженерных биологических препаратов в лечении сЮИА. Ингибиторы ФНОα, которые в настоящее время рассматриваются как наиболее эффективные ГИБП для лечения

суставных вариантов ЮИА, также малоэффективны в случае системного варианта заболевания.

Длительное изучение патогенеза ЮИА определило ряд основных путей, вовлеченных в патогенез заболевания. Было установлено, что в развитии патологических изменений при ЮИА принимают участие многие клеточные популяции, включая В-клетки, Т-клетки, дендритные клетки, макрофаги, моноциты и фибробласты.

В настоящее время продолжается изучение роли В-лимфоцитов в развитии иммунопатологических изменений при ЮИА. Установлено, что аутореактивные В-клетки не только секретируют патогенные аутоантитела, но и поддерживают активность Т-клеток в качестве антиген-представляющих клеток или в качестве непосредственных участников местного воспаления.

Кроме того, ключевую роль в поддержании воспалительного процесса при сЮИА, играют провоспалительные цитокины, Результаты клинических испытаний указывают на центральную роль двух высокоактивных провоспалительных цитокинов при сЮИА: интерлейкина 6 (ИЛ6) и интерлейкина 1 (ИЛ1).

Важная роль ИЛ 6 в патогенезе сЮИА предполагалась с 1990-х годов. С гиперпродукцией ИЛ6 связывают развитие таких внесуставных проявлений ювенильного артрита как лихорадка и тромбоцитоз. С активностью этого цитокина также ассоциируется развитие амилоидоза, грозного осложнения этого заболевания.

Как следствие прогресса в понимании основополагающих механизмов сЮИА в последние годы наблюдается существенное изменение терапевтического подхода к этому заболеванию. Это связано с разработкой принципиально новых противовоспалительных лекарственных средств, объединенных общим термином «генно–инженерные биологические препараты». Они применяются для биологической терапии болезней, патогенез которых

включает воспаление, лихорадку, иммунопатологические синдромы, опухолевый процесс.

Все это и обусловливает актуальность исследования Валиевой С.И., целью которого явился поиск, разработка и внедрение в детскую ревматологическую практику новых эффективных технологий лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

Валиевой С.И. было обследовано 184 ребенка в возрасте от 1 года до 18 месяцев, госпитализированных в ревматологическое отделение ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН с тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом.

В ходе исследования было изучено влияние высоких доз метотрексата – 50 мг/м^2/нед, а также генно-инженерных биологических препаратов – химерных моноклональных антител к CD20+ на В-лимфоцитах и гуманизированных антител к рецептору ИЛ6 – тоцилизумаба – на клинические и лабораторные показатели активности сЮИА у пациентов с активным системным артритом. Изучена эффективность, сроки установления и длительность ремиссии каждого из препаратов, а также дана сравнительная оценка эффективности классического иммунодепрессанта метотрексата и ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба).

Важным аспектом работы является изучение эффективности и безопасности «переключения» на препарат с другим механизмом действия в случае первичной, вторичной или парциальной неэффективности первого препарата.

Логичным завершением работы является разработка алгоритма лечения системного ювенильного идиопатического артрита с применением ГИБП.

В работе Валиевой С.И. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Были использованы современные клинические и лабораторные методы обследования. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Даны ценные практические рекомендации.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 50 публикациях, 27 из которых – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научных форумах и конгрессах по педиатрии и ревматологии. Автореферат написан хорошим литературным языком, читается с интересом.

Таким образом, диссертационная работа Валиевой Сании Ириковны «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» является законченной научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном методическом уровне. В работе решена важная проблема детской ревматологии - разработаны и внедрены новые эффективные технологии лечения системного ювенильного идиопатического артрита. Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют научную практическую значимость.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а автор Валиева Сания Ириковна заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 –«Ревматология».

Директор ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой»
академик РАН, профессор Е.Л. Насонов
115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А,
8(499) 614-39-65

«09» 06 2014 г.

Подпись Е.Л. Насонова
ЗАВЕРЯЮ.
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им.В.А.Насоновой» Российской академии медицинских наук
Д.м.н. В.Н. Амирджанова
09.06.2014 г.