«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБУ ВПО «Московский
государственный
медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава РФ кандидат медицинских наук,
доцент Е.А. Вольская

«29» мая 2014 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации ФГБУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава РФ о научно-практической значимости диссертации Валиевой Сании Ириковны **«Новые технологии в лечении ювенильного системного идиопатического артрита»**,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 — «Педиатрия» и 14.01.22 – «Ревматология».

Актуальность темы

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) относится к числу наиболее тяжелых хронических воспалительных заболеваний у детей, которое при неадекватной терапии приводит к быстрой инвалидизации, а иногда и к смерти пациентов. Лечение сЮИА является сложной проблемой в детской ревматологии. При этой форме заболевания не эффективен метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухолей α (ФНОα). До сих про широко применяются глюкокортикоидные гормоны (ГК) для внутривенного, перорального и внутрисуставного введения. Однако у большинства пациентов они не контролируют течение заболевания, не предотвращают

рецидивов системных проявлений, прогрессирование костно-хрящевой деструкции и инвалидизации. Длительное применение ГК приводит к тяжелым, часто необратимым последствиям (нанизму, остеопорозу позвоночника, компрессионным переломам позвонков, гормонзависимости и гормонрезистентности). Исследования последних лет показали, что ключевую роль в подавлении активности сЮИА могут играть анти В клеточная и анти ИЛ6 терапия.

У ряда пациентов терапия одним, или даже несколькими противоревматическими препаратами не обеспечивает контроля над течением заболевания. В таком случае пациенту показано «переключение» на лечение препаратом с другим механизмом действия. Исследований, посвященных эффективности и безопасности «переключения» при сЮИА на препарат с другим механизмом действия, в том числе ГИБП, в педиатрической ревматологии нет.

Тяжелое течение системного ювенильного идиопатического артрита, приводящее к выраженной инвалидизации больных, отсутствие контролирующего влияния стандартных схем терапии, является основанием к поиску новых современных методов комплексного лечения и определяет высокую актуальность исследования Валиевой С.И.

Научная новизна работы

Проведено уникальное для ревматологической ревматологии длительное исследование эффективности и безопасности пульс-терапии метотрексатом в дозе 50 мг/м^2/нед, анти В клеточной терапии ритуксимабом и анти ИЛ6 терапии тоцилизумабом при тяжелом непрерывно рецидивирующем системном ювенильном идиопатическом артрите, резистентном к глюкокортикоидным гормонам, иммунодепрессантам и другим генно-инженерным биологическим препаратам.

Установлено, что лечение ГИБП – ритуксимабом и тоцилизумабом достоверно более высоко эффективно при системном ювенильном идиопатическом артрите. Лечение ритуксимабом и тоцилизумабом

индуцировало стойкую ремиссию болезни у 55% и 58% пациентов с тяжелым системным ЮИА, резистентным к иммунодепрессантам, глюкокортикоидам, ингибиторам ФНО α и блокатору ИЛ 6. В то же время, пульс-терапия метотрексатом обеспечила ремиссию заболевания лишь у 40% больных сЮИА.

Доказано, что терапия ГИБП способствовала развитию стойкой ремиссии внесуставных проявлений системного ЮИА, включая такие опасные для жизни как фебрильная лихорадка, кардит, серозит, пневмонит у 75% пациентов, без назначения преднизолона per os или повышения его дозы.

Выявлено, что лечение ритуксимабом и тоцилизумабом обеспечивало снижение активности как внесуставных, так и суставных проявлений системного ЮИА. Ремиссия суставного синдрома была зарегистрирована у 58% пациентов без внутрисуставных инъекций глюкокортикоидных гормонов.

Показано, что в условиях лечения химерными моноклональными антителами к CD20+ В лимфоцитам и гуманизированными антителами к рецептору ИЛ6 клинически значимо повысилась функциональная способность пациентов с сЮИА. Об этом свидетельствует улучшение и полное восстановление функции в суставах и способности к самообслуживанию у 80% ранее инвалидизированных пациентов, достоверное снижение индекса функциональной недостаточности по вопроснику CHAQ, улучшение общего самочувствия по субъективной оценке пациента /или родителей.

Установлено, что терапия ГИБП позитивно влияла не только на клинические, но и на лабораторные показатели активности болезни. У 58% пациентов нормализовались показатели СОЭ и сывороточной концентрации СРБ, число тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина повысился в 1,5 раза и достиг границ нормы.

Необходимо отметить, что научно значимым также является фрагмент работы, посвященный эффективности и безопасности «переключения» на противоревматический препарат с другим механизмом действия при неэффективности первого препарата. Дифференцированное «переключение» с метотрексата на ритуксимаб и с ритуксимаба на тоцилизумаб при сЮИА с активными внесуставными проявлениями позволило добиться ремиссии болезни у 70% пациентов. «Переключение» с ритуксимаба и тоцилизумаба на ингибиторы ФНОа при сЮИА с ремиссией системных проявлений и персистирующим артритом, индуцировало ремиссию болезни у 65% больных.

Практическая значимость работы

В ходе проведенного исследования изучено влияние пульс-терапии метотрексатом в высокой дозе, анти В клеточной терапии ритуксимабом, анти ИЛ6 терапии тоцилизумабом на системные проявления, активность артрита и лабораторные показатели активности болезни у пациентов с сЮИА. Установлены сроки развития, а также длительность ремиссии внесуставных и суставных проявлений болезни.

Изучена динамика функциональной способности больных в условиях пульс-терапии метотрексатом и лечения ГИБП. Проанализирована частота возникновения нежелательных явлений на фоне лечения каждым из препаратов. Также в работе проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения метотрексатом в высокой дозе, ритуксимабом и тоцилизумабом.

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

Достоверность полученных результатов

Работа написана по общепринятому плану. Диссертация включает 362 страницы основного машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объёма и методов исследования, 6–ти глав с

описанием собственных наблюдений, клинических примеров, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 11 отечественных и 226 иностранных источника. Работа иллюстрирована 87 таблицами и 52 рисунками.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы основан на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования и содержит современные представления об особенностях иммунопатогенеза системного ювенильного идиопатического артрита, основных направлениях его терапии. В главе материалы и методы исследования представлена общая характеристика изучаемой группы пациентов и принципы исследования. Анализ результатов собственных исследований проведен корректно, сформулированные основные положения диссертации не вызывают возражений. Выводы диссертации представляют собой решение поставленных задач и логично вытекают из полученных результатов. Представлены рекомендации для практического здравоохранения.

Работа выполнена поэтапно, на достаточном клиническом материале. В условиях ревматологического отделения НИИ Педиатрии ФГБУ «НЦЗД» РАМН было обследовано 184 пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования, непосредственном участии в получении исходных данных (сбор первичного материала, непосредственное ведение и курация больных), в апробации результатов исследования, в обработке и интерпретации данных, в подготовке публикаций по выполненной работе. Первичный материал собран и проанализирован автором самостоятельно.

Достоверность работы обеспечивается достаточным количеством клинических исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 50 публикациях, в том числе 27 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских диссертаций. По теме диссертации 3 статьи опубликованы в иностранной печати.

Результаты проведенного исследования успешно внедрены в практическую деятельность ревматологического отделения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН. Фрагменты материалов диссертации докладывались и обсуждались в рамках российских научно-практических конференций, Конгрессах педиатров России, а также многочисленных международных конгрессах, в том числе 3rd Europaediatrics в 2008г (Турция), «Annual European Congress of Rheumatology EULAR» в 2009г (Дания), «Annual European Congress of Rheumatology EULAR» в июне 2010г. (Италия), 17-ом международном конгрессе детских ревматологов (17 Pediatric Rheumatology European Society Congress) в 2010г (Испания), 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) в 2011г (Китай), Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology в 2011г (США), «Annual European Congress of Rheumatology EULAR» в 2013г (Испания) и других.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособий для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров и ревматологов.

Заключение

Диссертационная работа Валиевой Сании Ириковны «Новые технологии в лечении системного ювенильного идиопатического артрита» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрической ревматологии проблемы — научно обосновать и внедрить в практику новые эффективные технологии лечения системного ювенильного идиопатического артрита.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения 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 медицинских наук, а ее автор Валиева Сания Ириковна достойна присуждения ученой степени доктора наук по специальностям: 14.01.08 – «Педиатрия» и 14.01.22 – «Ревматология».

Отзыв на диссертацию Валиевой С.И. обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры педиатрии лечебного факультета и кафедры ревматологии и медико-социальной реабилитации ФПДО ГБОУ ВПО «Московский медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Минздрава РФ. от 26 мая 2014 г., протокол № 9 .

Зав. кафедрой педиатрии лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор О.В. Зайцева
117036, Москва, ул. Делегатская 20/1

Подпись проф. О.В.Зайцевой заверяю, проф., д.м.н. Ю.А.Васюк

Ученый секретарь ВПО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава
России, д.м.н. профессор Васюк Ю.А