

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Никишиной Ирины Петровны на диссертационную работу Алексанян Карины Владимировны на тему: «Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии ювенильного псориатического артрита», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность избранной темы

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа К.В.Алексанян посвящена изучению актуальной проблемы – оптимизации терапии ювенильного псориатического артрита (ЮПсА), одного из наиболее сложных для медицинской курации вариантов ювенильного артрита. Особое положение ЮПсА в ряду ювенильных артритов определяется, с одной стороны, его относительной редкостью, а, с другой стороны исключительным многообразием проявлений, с образованием клинических «перекрестов» с другими субтипами ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и отсроченной манифестацией истинной нозологической природы болезни. Известно, что ранняя диагностика ЮПсА является крайне важным шагом к его эффективному лечению, что позволяет избежать развитие рефрактерности к терапии и предотвратить инвалидизирующие последствия болезни. Следует подчеркнуть, что характерная для этого заболевания высокая доля серьезных коморбидных состояний требует особо тщательного подхода к обеспечению безопасности терапии. «Традиционная» фармакотерапия с использованием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) оказывается эффективной у 40-80% пациентов. Современные схемы терапии ЮПсА включают применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в ряду которых ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО) являются основными. Отсутствие прямых сравнительных исследований

эффективности и безопасности ГИБП в лечении ЮПсА ставит перед практикующим врачом сложную проблему выбора конкретной схемы лечения. Таким образом, тема диссертационного исследования является исключительно актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Значительный объем клинического материала, включенного в исследование, современные методики обследования и наблюдения в динамике, корректно выполненный математический анализ, обуславливают достоверность полученных автором данных и сформулированных на их основе научных положений и выводов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Научная новизна полученных результатов.

В ходе проведенного Алексанян К.В. уникального для педиатрической ревматологии проспективного исследования, базирующегося на данных реальной клинической практики, автором впервые проведена комплексная оценка эффективности препаратов из группы ингибиторов ФНО- α (этанерцепта и адалимумаба) как в отношении суставного синдрома, так и кожного синдрома и увеита у детей с ЮПсА. Определены показания и преимущества использования конкретного ГИБП (этанерцепта или адалимумаба) в лечении ЮПсА. Была изучена также эффективность стандартной базисной противоревматической терапии у детей с ЮПсА, определена доля пациентов, нуждающихся в усилении противоревматической терапии, т.е. показания для назначения ГИБП.

Практическая значимость. Практическая значимость рецензируемой работы несомненна и вытекает из ее научной значимости. В ходе проведенного исследования выявлено, что этанерцепт и адалимумаб являются эффективными и безопасными препаратами в качестве противоревматической терапии ювенильного псориатического артрита у детей. Данные препараты

обладают хорошей переносимостью и низкими рисками развития нежелательных явлений. Разработанный автором алгоритм дифференцированного выбора ГИБП при ЮПсА окажет несомненную помощь практикующему врачу-ревматологу при определении тактики ведения пациентов с ЮПсА в зависимости от преобладающих клинических проявлений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором диссертационного исследования была проведена детальная оценка анамнестических, клинико-лабораторных, иммуногенетических и инструментальных данных у 69 детей с различными проявлениями ЮПсА, включая увеит. Достоверность полученных автором результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, применением адекватных методов диагностики ЮИА, а также оценки эффективности и безопасности терапии ЮИА и своевременных методов статистической обработки данных с пакетом программ OriginPro2018.

Материалы работы прошли широкое обсуждение на научных конференциях различного уровня, представлены в 7 работах в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Содержание диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле. Она изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав, посвященных изложению результатов собственных исследований. В диссертацию включены 3 клинических примера, глава с обсуждением полученных данных, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 48 рисунками. В библиографическом списке содержится 23 отечественных и 164 зарубежных источника.

Обзор литературы структурирован, информативен и содержит достаточное количество современных данных по теме исследования. Автором уделено довольно много внимания этиопатогенетическим факторам развития ЮПсА, что представляется избыточным, поскольку не являлось предметом изучения в рамках данной работы. Напротив, было бы уместным более детально в обзоре литературы изложить существующие классификационные критерии ЮПсА, что послужило бы хорошим обоснованием к выбранным автором в качестве критериев включения в исследование Ванкуверских 1989 г критериев, а не критериев ILAR 1997, 2001 г.

Главы, содержащие результаты анализа собственных наблюдений достаточно информативны. Определенные нарекания вызывает не вполне корректное использование отдельных терминов, например словосочетания «гуморальная активность», что было бы допустимым в тексте, особенно в обсуждении, но не в названии таблиц. Излишним в описании методов исследования является рисунок, обозначающий визуальную рейтинговую шкалу вместо использованной в анализе визуальной аналоговой шкалы, что, впрочем не является существенной ошибкой, поскольку обе эти шкалы используются даже в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях. Было бы уместным представить частотные характеристики соответствия Ванкуверским диагностическим критериям ЮПсА, а в главе «обсуждение» акцентировать внимание на факт присутствия псориаза только у 85% пациентов с ЮПсА, что представляет большой интерес. Таблицы и рисунки наглядные, удачно иллюстрируют наиболее интересные данные.

Четко обозначенные цель и задачи исследования соответствуют теме диссертационной работы и полностью отражены в материалах собственных исследований.

Сделанные выводы и положения соответствуют полученным результатам, отвечают поставленным цели и задачам. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации. Диссертационная работа К.В. Алексанян выполнена на хорошем научном

уровне и представляет собой объемное, целостное и полезное научное исследование.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В дальнейшем результаты диссертационной работы целесообразно использовать в курсах последиplomного образования, подготовке учебно-методических пособий и руководств для врачей, практических рекомендаций для работы педиатров, детских ревматологов и дерматологов.

Диссертация читается легко и с интересом, изложена хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована большим количеством таблиц, графиков, что наглядно демонстрирует представленные результаты. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ. Материалы диссертации обсуждены на представительных научных форумах, в том числе зарубежных.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают из полученных научных результатов, обоснованы и, безо всяких сомнений найдут свое применение в практическом здравоохранении. Результаты научного исследования внедрены в практику.

По результатам изучения диссертационной работы, возникли следующие вопросы к автору:

- 1) Включались ли в изучаемую выборку все пациенты, соответствующие диагностическим критериям ЮПсА, последовательно поступавшие в клинику, на базе которой выполнено исследование, либо учитывались какие-то дополнительные критерии включения.
- 2) У какого процента наблюдаемых Вами пациентов манифестация кожного псориаза произошла в процессе наблюдения и были ли случаи его развития на фоне лечения ГИБП.

- 3) Поскольку пациенты не подвергались рандомизации, сформулируйте, пожалуйста, конкретную схему выбора этанерцепта или адалимумаба при формировании исследуемой группы пациентов.
- 4) Отмечались ли Вами за время наблюдения за пациентами случаи развития увеита de novo на фоне терапии ингибиторами ФНО.

Общие замечания

К общим замечаниям можно отнести только не вполне корректное обозначение в тексте характера исследования как прямое сравнительное, при том, что оно не являлось рандомизированным и, скорее, могло бы быть отнесено к наблюдательному. Однако, это ни в коей мере не умаляет достоинств и высокой значимости диссертационной работы в целом с учетом объективных сложностей с формированием изучаемых групп, обусловленных относительной редкостью и гетерогенностью заболевания. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Алексанян Марины Владимировны на тему «Оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии ювенильного псориатического артрита», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки алгоритма выбора ГИБП при ювенильном псориатическом артрите, имеющей существенное значение для педиатрии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор, Алексанян Марина Владимировна, заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент,
кандидат медицинских наук
(специальность 14.00.39 – ревматология)
Заведующая лабораторией ревматических
заболеваний детского возраста с
реабилитационной группой ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
ревматологии имени В.А. Насоновой»,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А
Телефон: +7(495) 109-29-10,
Электронная почта: sokrat@irgamn.ru

Никишина И.П.

Подпись	<i>Никишина И.П.</i>
	<i>Кривошеина</i>
ЗАВЕРЯЮ	
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение	
"Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой"	
Ученый секретарь	<i>О.А. Никитинская</i>

