

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Салугиной Светланы Олеговны на диссертационную работу Галстян Лёли Арутюновны «Сравнительная оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Актуальность темы диссертации.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенной патологией среди всех ревматических заболеваний детского возраста. Характеризуется воспалительным поражением суставов, а также в зависимости от варианта дебюта и течения вовлечением других органов и систем. Из всех экстраартикулярных проявлений ЮИА одним из наиболее серьезных являетсяuveит. Известно, что оба проявления болезни могут дебютировать и протекать абсолютно независимо друг от друга, тем не менее, являясь отражением единого воспалительного аутоиммунного процесса. Неправильная и несвоевременная постановка диагноза ЮИА сuveитом (УЮИА) и, как следствие, несвоевременно начатая адекватная терапия могут привести к развитию необратимых деструктивных изменений как в суставах, так и в глазах. Достаточно сложной задачей детского ревматолога и офтальмолога является своевременная диагностика точной нозологической формы и назначение таргетной терапии. На сегодняшний день уже существует много опций для лечения суставного поражения, в том числе стандартные противоревматические средства: НПВП, внутрисуставные инъекции, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), довольно большой спектр генно-инженерных биологических препаратов(ГИБП). Лечение глазной патологии зачастую остается большой проблемой. Долгое время применялся и хорошо отработан комплекс местной терапииuveита, которая остается неотъемлемой частью лечения, довольно широко

используются для лечения БПВП (метотрексат, циклоспорин А). Однако около трети пациентов с увеитом не отвечают на традиционное лечение. Спектр ГИБП, позитивно влияющих на глазные проявления, не так широк и доступен для использования. Несомненно, важным представляется также подбор терапии, равноценно эффективно влияющей на течение как суставной, так и глазной патологии.

Таким образом, разработка эффективных алгоритмов диагностики, изучение влияния различных терапевтических схем на течение и исходы суставных и глазных проявлений у пациентов с УЮИА, в том числе в сравнительном аспекте, является актуальной междисциплинарной проблемой педиатрии и ревматологии.

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

Целью исследования было определение эффективности и безопасности ГИБП в лечении УЮИА, рефрактерного к применению традиционных противоревматических препаратов и местного офтальмологического лечения. Основой исследования стали имеющиеся литературные данные, отраженные автором в литературном обзоре, и реальная клиническая практика использования ГИБП у детей с УЮИА. Для реализации цели и поставленных задач были сформированы группы пациентов, получающих терапию двумя ГИБП (адалимумабом и абатацептом), в которые вошло достаточное число больных, для оценки применены современные методики обследования и наблюдения в динамике с использованием общепринятых международных индексов. Математические доказательные показатели и их изменения в процессе наблюдения делают полученные данные достоверными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений (82 пациента с установленным диагнозом УЮИА). Объем выборки репрезентативен, соответствует поставленным задачам, что обеспечило достоверность полученных результатов. В главе материалов и

методов имеются характеристики пациентов с УЮИА в целом и отдельно по группам. В ходе проведенного Галстян Л.А. уникального для педиатрической практики проспективного исследования автором впервые была изучена и оценена в сравнительном аспекте эффективность и безопасность ГИБП адалимумаба и абатацепта у детей с УЮИА. Была изучена также эффективность стандартной базисной противоревматической терапии в комплексе с местной терапией глаз.

Одним из ценных и уникальных аспектов диссертации стала разработка у пациентов с УЮИА алгоритма последовательного лечения с применением традиционных иммунносупрессивных и биологических препаратов (адалимумаб, абатацепт). Определены показания и преимущества того или иного метода лечения. Показано, что пациентам с более тяжелым течениемuveита целесообразно назначение адалимумаба, поскольку он и действует быстрее, и чаще приводит к ремиссииuveита, чем абатацепт. Достоверность полученных автором результатов обеспечена применением адекватных методов диагностики УЮИА, а также оценки эффективности и безопасности терапии ЮИА с использованием современных методов статистической обработки данных с пакетом программ Statistica 6.0 (StatSoftInc., Tulsa, Oc, USA). Методы статистического анализа современны и информативны.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Соискательница провела оценку анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у 82 детей с клиникой ЮИА иuveита. Впервые автором проведена сравнительная оценка эффективности и переносимости двух ГИБП у данных пациентов с применением современных методов оценки, индексов и критериев эффективности, выявлены преимущества и недостатки каждого из препаратов применительно к состоянию и динамике суставного статуса и офтальмологических проявлений. Работ, посвященных применению ГИБП приuveите и ЮА в России крайне мало. Поэтому опыт,

отраженный в данном исследовании является бесценным для врачей как минимум трех специальностей - педиатра, ревматолога, офтальмолога.

Практическая значимость рецензируемой работы несомненна и вытекает из ее научной значимости. В ходе проведенного исследования выявлено, что адалимумаб и абатацепт являются эффективными и безопасными препаратами в качестве противоревматической терапии ЮИА с увеитом у детей. Данные препараты обладают хорошей переносимостью и низкой вероятностью развития нежелательных явлений. Разработан алгоритм назначения лечения в зависимости от выраженности суставного синдрома и активности увеита при ЮИА с поражением глаз. Алгоритм достаточно простой и не предусматривает сложных схем, как это часто бывает, но тем он и более ценен для практикующих врачей. Ревматологам нередко приходится принимать на себя ответственность по назначению ГИБП даже у больных с неактивным и не требующим коррекции лечения артритом, но имеющим активно текущий инвалидизирующий воспалительный процесс в глазах. Результаты работы помогут и офтальмологам самостоятельно принимать сложные решения.

В диссертации сформулированы критерии назначения того или иного ГИБП. Иногда нам кажется, что мы все это знаем, однако любые практические действия требуют научного обоснования, что и представлено в данной работе.

Ценность диссертационного исследования представляется еще и в том, что оно не является РКИ, в которое отбирается очень рафинированная группа больных, соответствующих определенным критериям включения и не имеющих критериев исключения. Преимущество открытого исследования, подобного проведенному, заключается в максимальной его приближенности к реальной клинической практике с включением самых разнообразных больных.

Материалы работы прошли широкое обсуждение на конференциях различного уровня, опубликованы в 4 работах в рецензируемых ВАК журналах.

Содержание диссертации.

Диссертационная работа Л.А.Галстян представляет собой законченный научный труд. Диссертация написана по традиционному плану. Она изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав с результатами собственного наблюдения и их обсуждения, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 132 отечественных и зарубежных источников. Диссертация содержит 16 таблиц, некоторые из них можно было бы объединить, 13 рисунков (подписи на них должны демонстрировать, например, какой глаз вовлечен в процесс), имеется всего 2 клинических примера, однако, возможно, следовало бы привести их в большем количестве для наглядности полученных результатов.

Диссертация читается с интересом, изложена хорошим литературным языком. Обзор литературы структурирован, информативен и содержит достаточное количество современных данных по теме исследования, отражает отдельные его аспекты.

Цель и задачи обозначены четко, соответствуют теме диссертационной работы и полностью отражены в материалах собственных исследований.

Материалы и методы включают характеристику групп пациентов в соответствии с принятой классификацией. На мой взгляд, очень правильным шагом со стороны автора было провести ревизию диагнозов у пациентов с системным ЮИА, поскольку встречаемостьuveита при данной форме приближается к нулю, и каждый случай возникновенияuveита у такого больного предполагает продолжение диагностического поиска. Очень детально представлены методы оценки базовых характеристик больных и их динамики на фоне лечения, даны характеристики глазных проявлений, отражены понятия активности, субактивностиuveита, его ремиссии. Такое

подробное представление офтальмологического аспекта, несомненно, является достоинством работы по специальности педиатрия и важно для ревматолога, коим автор сама и является.

Главы, содержащие результаты собственных наблюдений, последовательно представляют анализ эффективности традиционных схем лечения УЮИА и двух ГИБП у рефрактерных больных. Наиболее интересные данные хорошо представлены в иллюстративном материале.

В главе обсуждения проводится сопоставление полученных результатов с имеющимися литературными данными. Список цитируемой литературы включает 132 источника, из них 104 публикации в иностранной литературе и 28 публикаций в отечественной, хотя их могло быть приведено и больше с учетом большого интереса к данной проблеме в России в течение многих лет.

Научные положения и выводы диссертации достоверны, практические рекомендации и автореферат соответствуют поставленной цели и полностью отвечают поставленным задачам. Результаты научного исследования внедрены в практику.

Основные положения диссертации широко освещены на международных, всероссийских и региональных съездах, конференциях и конгрессах. Следует отметить, что автор неоднократно выступала с устными сообщениями и презентировала полученные результаты на международных ревматологических конгрессах, где вызвала большой интерес и обсуждение среди ревматологов, что свидетельствует о внимании к проблеме сочетанного поражения глаз и артрита и возможностям терапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

В дальнейшем результаты диссертационной работы целесообразно использовать в практической деятельности ревматологических и офтальмологических отделений и амбулаторной практике, в качестве

лекционного материала в рамках последипломного образования для педиатров, детских ревматологов и офтальмологов.

Общие замечания и вопросы:

В целом диссертация Л.А. Галстян производит благоприятное впечатление и убеждает в достоверности полученных результатов и выводов. Принципиальных замечаний к диссертации нет, имеющиеся замечания, изложенные выше, ни в коей мере не уменьшают значимость диссертационного исследования. Имеется несколько вопросов к автору: 1) Как Вы можете охарактеризовать 12 пациентов, у которых заболевание дебютировало с поражения глаз с последующим вовлечением суставов, чем у них характеризовалсяuveitis? Определялся ли у них HLA-B27 антиген? Через какой период времени после дебютаuveита присоединялся артрит? 2) В Вашем исследовании длительность применения ГИБП составила 1 год, но, вероятно, Вы наблюдали пациентов и далее. Какой максимальный срок наблюдения? Удавалось ли отменить местное лечениеuveита, увеличить интервал между введениями или инфузиями; 3) Исходя из практического опыта, что может быть рассмотрено в качестве следующего терапевтического шага у 30-40% пациентов, рефрактерных к применению исследуемых препаратов?

Заключение

Таким образом, диссертация Галстян Лёли Арутюновны на тему «Сравнительная оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов в лечении ювенильного идиопатического артрита с поражением глаз», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи разработки алгоритмов диагностики и лечения ювенильных артритов с поражением глаз у детей, имеющей существенное значение для педиатрии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции

Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), а ее автор Галстян
Лёля Арутюновна заслуживает присуждения искомой ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент,

доктор медицинских наук,
(14.00.09- «Педиатрия»; 14.00.39-«Ревматология»)

Ведущий научный сотрудник лаборатории
ревматических заболеваний детского возраста
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии имени В.А.Насоновой»,
115522 г.Москва, Каширское шоссе д.34А
Телефон:8(499)614-39-65
Электронная почта:sokrat@irramn.ru



Подпись С. В. Салугина

ЗАВЕРЯЮ.

Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский
институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
д.м.н. В.Н. Амирджанова Амирджанов
16.04.2018