

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Малиевского Виктора Артуровича на диссертационную работу Каледы Марии Игоревны «Генно-инженерная биологическая терапия системного варианта ювенильного артрита в клинической практике», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «Ревматология»**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗБРАННОЙ ТЕМЫ**

Диссертационная работа М.И.Каледы посвящена актуальной проблеме ревматологии и педиатрии – совершенствованию подходов к лечению системного варианта ювенильного артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов. Актуальность проблемы обусловлена тяжестью заболевания, многочисленными осложнениями как самого заболевания (задержка физического и полового развития, синдром активации макрофагов), так и медикаментозной терапии (глюкокортикоид - индуцированный остеопороз, вторичные иммунодефицитные состояния с развитием инфекций), высоким уровнем инвалидизации, резким ухудшением качества жизни, значительными социально-экономическими потерями для семьи, системы здравоохранения и общества. Нередко применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков не приводит к достижению статуса «неактивной» болезни, что диктует необходимость назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время в арсенале ревматолога имеется целый ряд ГИБП, из которых 5 зарегистрированы для применения у детей. Их эффективность и безопасность

была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях. Однако, с учетом гетерогенности самого системного артрита, разнообразным течением и неоднозначным прогнозом, многочисленными коморбидными состояниями, региональными особенностями организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения вопросы дифференцированного назначения ГИБП в условиях реальной клинической практики далеки от своего полного разрешения. Таким образом, актуальность данного исследования, посвященного выявлению факторов, влияющих на индивидуальный ответ и безопасность лечения, не вызывает сомнений.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 168 литературных источников, из них 28 отечественных и 140 иностранных. Работа изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами, 37 рисунками, 5 клиническими примерами.

Во введении автором убедительно доказана актуальность исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Обоснованы научная новизна и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена анализу литературных данных по теме исследования. Обзор литературы представлен в соответствии с целью и задачами диссертации. В обзоре отражены исторические и современные взгляды на системный вариант ювенильного артрита, обращено внимание на его обособленность от других вариантов ювенильных артритов, что позволяет



рассматривать системный артрит как самостоятельное заболевание из группы аутовоспалительных синдромов. Обсуждена роль различных классов противоревматических препаратов в лечении сЮА, акцентировано внимание, что НПВП и ГК не имеют самостоятельного значения в лечении сЮА, но приводят к многочисленным нежелательным эффектам, а метотрексат в большинстве случаев не позволяет достичь ремиссии заболевания. Особое внимание уделено критическому анализу литературных данных по применению ГИБП при данном варианте ЮА, результатам различных клинических исследований, позициям ГИБП в различных клинических рекомендациях. Автор обращает внимание, что при выборе ГИБП необходимо учитывать не только сам факт сЮА, но варианты его течения, стадию болезни, наличие осложнений, коморбидной патологии. Именно такой скрупулезный анализ литературных источников позволил автору обосновать необходимость данного исследования по практическому применению различных ГИБП в сочетании с традиционной противоревматической терапией с целью выявления факторов, способных повлиять на их эффективность и безопасность.

В главе 2 достаточно подробно отражены материал и методы исследования. Под наблюдением автора находилось 68 пациентов с сЮА в возрасте от 1,5 до 18 лет. Подробно представлены критерии включения в исследование и исключения из него, клинико-демографическая характеристика пациентов. Большое внимание уделено характеристике как предшествующей назначению ГИБП противоревматической терапии, так и порядку назначения ГИБП.

Для достижения поставленных целей применялись современные лабораторно – инструментальные методы исследования. Для оценки тяжести заболевания и эффективности противоревматической терапии использовались общепринятые в мировой педиатрической ревматологии критерии, опросники и шкалы, включая педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (ACR), индекс функциональной

недостаточности по опроснику SNAQ. При статистической обработке результатов исследования использовались современные методы математической статистики, выбор которых адекватен поставленным задачам, что позволяет судить о достоверности полученных результатов.

Удачным и обоснованным следует признать решение автора разделить результаты исследования на две самостоятельные главы.

В главе 3 обобщен и проанализирован опыт применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), химерных моноклональных антител к CD-20 (ритуксимаб), блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), антител к ИЛ-1 $\beta$  (канакинумаб). Большинство из указанных ГИБП (кроме канакинумаба) не зарегистрированы для лечения детей с сЮА и назначались в связи с их доступностью и отсутствием альтернативных вариантов (до регистрации тоцилизумаба).

Группа детей, получавших лечение ингибиторами ФНО, в целом характеризовалась полиартикулярным суставным синдромом, преимущественно высокой степенью активности, наличием рентгенологических признаков костно-хрящевой деструкции (II, III стадии по Штейнброкеру), Все больные принимали НПВП и базисные препараты, большинство из них в сочетании с ГК.

Положительный эффект инфликсимаба получен только у 61,1% пациентов, причем устойчивый только у 16,7%. Первичная и вторичная неэффективность препарата отмечались соответственно у 7 и 5 пациентов. Группа пациентов, получавших лечение этанерцептом, была сопоставима с группой инфликсимаба, однако, 7 из 13 пациентов имели опыт предшествующей терапии ГИБП, которые были отменены из-за неэффективности или непереносимости. Положительный эффект был получен у большинства больных (84,6%). Однако, у почти половины пациентов (46,2%) отмечена первичная либо вторичная неэффективность применения этанерцепта с развитием системного обострения на различных сроках. Положительный эффект адалимумаба зарегистрирован у 6 из 10 пациентов.



Однако, на протяжении лечения неэффективность препарата отмечалась у 7 пациентов.

В целом в группе детей с сЮА, получавших лечение ингибиторами ФНО, 50%-ная выживаемость терапии составила 12 месяцев, а через 24 месяца терапию продолжили только 30 % пациентов.

У всех пациентов, получавших лечение абатацептом, отмечена умеренная положительная динамика в течение первых трех месяцев терапии, однако, ни один пациент не достиг неактивной фазы болезни.

Анализ применения данных ГИБП показал, что при применении большинства из них отмечается достаточно высокий уровень первоначального положительного эффекта (78.1-90%), однако, в последующем препараты отменялись в связи с развитием первичной или вторичной неэффективности или нежелательных реакций.

Особый интерес вызывает глава 4, в которой проведен анализ применения тоцилизумаба с учетом клинических проявлений, лабораторных показателей, возраста дебюта и длительности заболевания, системных проявлений и активности артрита, предшествующего назначения других ГИБП, соблюдения режима терапии, безопасности длительного применения тоцилизумаба.

На фоне терапии тоцилизумабом отмечалось быстрое (в течение месяца) купирование тяжелых системных проявлений (лихорадка, висцериты), но более длительное – суставного синдрома. Обращено внимание, что не смотря на отсутствие «активных» суставов в динамике через 2 года от начала терапии у почти половины пациентов (41,7 %) выявлено прогрессирование эрозивного артрита в запястьях; с такой же частотой определялась деструкция в тазобедренных суставах.

Установлено, что эффективность тоцилизумаба не зависит от возраста дебюта, длительности заболевания, числа системных проявлений и «активных» суставов. В то же время, у пациентов с дебютом в возрасте до 3

лет и длительностью болезни более 3 лет отмечались более выраженные функциональные нарушения в суставах на фоне лечения.

Проведена оценка эффективности и безопасности тоцилизумаба с учетом предшествующей терапии другими ГИБП, что является очень важным особенно с практической точки зрения, учитывая, что многие больные с сЮА (не только в НИИ ревматологии, а в целом по России) получали лечение ГИБП, незарегистрированными для лечения данного заболевания. В работе продемонстрирована сопоставимая эффективность тоцилизумаба у «биологически-наивных» и «биологически-опытных» пациентов.

С большим интересом читается раздел по индивидуальной оценке эффективности терапии тоцилизумабом. Проведен детальный анализ причин неэффективности и непереносимости препарата, основной из которых оказалось нарушение сроков введения, особенно на протяжении первого года терапии. У почти половины (40 %) этих пациентов отмечено не только повышение активности воспалительного процесса, но и вовлечение новых суставов, в том числе тазобедренных. Достаточно подробно освещена тактика врача-ревматолога по коррекции доз при достижении статуса «неактивной болезни»; выделены «предвестники» обострения, что позволит предотвратить рецидив системных и суставных проявлений заболевания. Акцентируется внимание, что на 2-3м годах лечения основными причинами обострений являются ускорение линейного роста, необоснованно быстрое снижение дозы ГК и отмена метотрексата. Полученные автором данные свидетельствуют о том, что для повышения эффективности лечения тоцилизумабом необходимо соблюдение сроков проведения терапии и протокола проведения инфузии, коррекция дозы препарата; снижение доз или прекращение сопутствующей терапии необходимо проводить только при купировании активности заболевания с учетом повышения вероятности обострения в период активного роста.



Большое внимание уделено анализу нежелательных реакций, подробно описаны их характер и частота. Наиболее часто встречались различные инфекции, преимущественно острые респираторные инфекции легкой и средней тяжести. Однако, автор обращает внимание на то, что частота присоединения ОРЗ не превышала среднестатистическую среди детей в целом и носила сезонный характер. Нейтропения регистрировалась у почти половины пациентов, но только у одной пациентки она сопровождалась снижением уровня IgG и инфекционными осложнениями.

Отмечено, что на фоне терапии тоцилизумабом снижена частота перорального приема ГК с 75,5% до 60,5%, а средняя доза с 0,46 до 0,15 мг/кг.

Прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз определяют необходимость длительной терапии данного заболевания. С учетом этого особый интерес вызывают данные о выживаемости терапии тоцилизумабом. Трехлетняя выживаемость составила 70%.

В заключении проведен обобщающий анализ и интерпретация полученных результатов. При сопоставлении собственных данных с ранее проведенными исследованиями излишне детализированы литературные данные, достаточно подробно освещенные в литературном обзоре. Анализ данных научной литературы, собственных данных, отечественного протокола, утвержденного Союзом педиатров России, позволил автору разработать собственную схему лечения сЮА, несколько отличающуюся от указанных протоколов, в том числе более ранним системным назначением ГК, более ограниченным подходом к назначению ритуксимаба. Данный подход представляется более приемлемым в реальной клинической практике на уровне специализированной медицинской помощи детям с данной патологией.

Основные результаты диссертации опубликованы в 16 печатных работах, из которых 4 статьи – в журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Автореферат и опубликованные автором работы отражают основные моменты диссертации.

При рецензировании работы возник ряд уточняющих вопросов:

1. Чем был обусловлен выбор режима введения тоцилизумаба каждые 2 или 4 недели?
2. Различалась ли эффективность и безопасность тоцилизумаба в зависимости от кратности его введения?
3. Как Вы можете объяснить прогрессирование эрозивного артрита по данным рентгенологического исследования при отсутствии «активных» суставов?
4. Какую продолжительность применения тоцилизумаба вы считаете минимальной при принятии решения об увеличении интервала между введениями препарата?

### **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ.**

В исследование включено 68 пациентов с системным вариантом ювенильного артрита, что с учетом низкой распространенности данного заболевания (считается редким орфанным заболеванием) можно считать достаточным. В работе использованы современные международные критерии диагностики сЮА, унифицированные методы оценки активности и тяжести заболевания, а также критерии эффективности противоревматической терапии. Вышеизложенное позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, достаточно обоснованными.



## **ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Новизна полученных результатов заключается в том, что впервые проведено комплексное исследование, направленное на выявление факторов, потенциально способных влиять на эффективность и безопасность применения ГИБП у пациентов с сЮА, а также предрасполагать к развитию обострений в условиях реальной клинической практики. С учетом выявленных индивидуальных особенностей терапевтического ответа уточнены практические рекомендации по коррекции базисной и генно-инженерной биологической терапии. Использование современных клинических и лабораторно – инструментальных методов исследования, статистической обработки данных с вычислением относительных и средних величин,  $\chi^2$ -критерия Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный и непарный t-критериев Стьюдента, критериев Шефе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп), Манна — Уитни, Вилкоксона, Краскела — Уоллиса и анализа выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера и критериям логарифма рангов и Вилкоксона — Гехана позволяет считать полученные результаты достоверными.

Основные результаты диссертации опубликованы в 16 печатных работах, из которых 4 статьи – в журналах, входящих в перечень ВАК РФ. Автореферат и опубликованные работы автором отражают основные моменты диссертации.

## **ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Теоретическая значимость заключается в том, что доказаны положения, которые расширяют и дополняют существующие представления о факторах, влияющих на эффективности и безопасность терапии ГИБП: выявлены предикторы эффективности и сохранения устойчивого терапевтического

ответа, установлена зависимость частоты обострений от динамики роста при применении тоцилизумаба, что может подтверждать роль интерлейкина-6 в регуляции роста у детей. Выявленные случаи частичной утраты достигнутого эффекта при отмене или перерыве в приеме метотрексата могут рассматриваться в качестве доказательства спарринг-эффекта метотрексата и ГИБП.

Практическая значимость заключается в том, что доказана целесообразность раннего назначения тоцилизумаба при дебюте сЮА в возрасте до 3 лет, полисерозите в дебюте, раннем формировании полиартрита, наличии межмышечных синовиальных кист; необходимость учета более медленного развития терапевтического ответа при применении тоцилизумаба при наличии полисерозита и полиартрита на момент начала терапии для принятия решения о показаниях для коррекции терапии ГИБП у этой категории пациентов, обоснована целесообразность назначения ГИБП в качестве компонента комплексной терапии, включающей метотрексат и симптом-модифицирующие препараты; рекомендована этапная коррекция режима терапии тоцилизумабом и сопутствующими базисными препаратами в зависимости от факторов риска обострения у конкретного пациента и избирательная тактика перехода к использованию ГИБП в режиме монотерапии. Показано, что развитие нейтропении при лечении тоцилизумабом редко сопровождается развитием инфекционных осложнений и не должно рассматриваться как основание для прекращения терапии.

Выявленное нарастание активности заболевания при нарушении преемственности терапии ГИБП в реальной клинической практике с повышением риска развития жизнеугрожающих состояний, нарастания деструкции в суставах, свидетельствует о необходимости строгого соблюдения преемственности на всех этапах оказания медицинской помощи.



## **ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация написана по традиционному плану, содержит большой иллюстративный материал (43 таблицы и 37 рисунков). Библиографический список включает достаточное количество литературных источников (168 публикаций, из которых 28 отечественных и 140 иностранных). Работа написана грамотным научным и профессиональным языком. Результаты исследования изложены четко, логично и последовательно. Достоинством работы можно считать приведенные клинические примеры, наглядно демонстрирующие как обоснованность полученных результатов, так и предложенного автором алгоритма лечения сЮА. По оформлению работы принципиальных замечаний нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Марии Игоревны Каледы «Генно-инженерная биологическая терапия системного варианта ювенильного артрита в клинической практике», выполненная под руководством руководителя лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой кандидата медицинских наук Никишиной Ирины Петровны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной, имеющей важное значение для педиатрической ревматологии задачи – оптимизации и персонализации лечения системного варианта ювенильного артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Таким образом, диссертационная работа Каледы М.И. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.22 – Ревматология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук,

профессор кафедры госпитальной педиатрии

Государственного бюджетного

образовательного учреждения

высшего профессионального образования

«Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации,

e-mail: vmalievsky@mail.ru

Малиевский Виктор Артурович

03 сентября 2015 года

Государственное бюджетное

образовательное учреждение

высшего профессионального образования

«Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

450000 Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.+7 (347) 272-41-73

