

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук,

профессор Хатьков И.Е.



« 28 » сентября 2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города
Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени
А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»**

Диссертация Кольцовой Екатерины Николаевны на тему «Прогнозирование и диагностика нежелательных явлений при лечении больных ревматоидным артритом генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.27. Ревматология выполнена в отделении ревматологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы (111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86).

Кольцова Екатерина Николаевна работает в должности врача-ревматолога государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы» с декабря 2015 года и по настоящее время.

В 2011 году с отличием окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело». В период с 2011 по 2013 гг. обучалась в ординатуре по специальности «Терапия» в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В 2014 году прошла дополнительное послевузовское профессиональное образование по специальности «Ревматология» в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М.Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации. В 2021 году окончила аспирантуру по специальности «Внутренние болезни» в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы». Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 44 выдана 07.11.2019 году в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им А.И. Евдокимова» министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Лукина Галина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Жиляев Евгений Валерьевич - доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Клюквина Наталья Геннадьевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела ревматологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Клименко Алеся Александровна – к.м.н, профессор кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Кольцовой Екатерины Николаевны посвящена актуальной проблеме в практической деятельности врача-ревматолога и врача-терапевта, тесно работающего с пациентами, страдающими ревматоидным артритом.

Таргетные препараты позволяют значительно улучшить результаты лечения ревматоидного артрита, но их применение сопряжено с риском развития нежелательных явлений, среди которых наиболее частыми являются инфекционные. Обеспечение безопасности применения этих препаратов представляет собой актуальную и практически значимую задачу. Выявление групп пациентов, у которых можно предполагать более высокую эффективность и/или безопасность определенных препаратов, и составляет решение задачи индивидуализации терапии. Применение генно-инженерных биологических препаратов увеличивает риск развития бактериальных и вирусных инфекций.

Выявление предикторов развития различных нежелательных явлений позволит оценить риски их возникновения и возможность предотвращения. Данные задачи не могут решаться в полном объеме в рамках рандомизированных клинических исследований, поскольку они, как правило, включают четко отобранные популяции пациентов и оценивают эффективность не более двух препаратов,

предполагая наличие заранее сформулированной гипотезы. В связи с чем, для решения этих задач наиболее приемлемы наблюдательные исследования.

Научная новизна

В представленной диссертационной работе Кольцовой Е.Н. в условиях реальной клинической практики впервые проведена комплексная оценка нежелательных явлений, которые возникают у пациентов с ревматоидным артритом, получающих весь спектр доступных в России генно-инженерных биологических препаратов.

Выявлены предикторы развития нежелательных явлений при лечении таргетными препаратами больных ревматоидным артритом. Определено, что предикторами инфекционных нежелательных явлений являются: увеличение дозы метотрексата и глюкокортикоидов, наличие ревматоидных узелков, статус курения, наличие ревматоидных узелков и возраст пациента. Предикторами развития серьезных нежелательных явлений являются курение и прием глюкокортикоидов. Впервые в России установлены предикторы отмены таргетных препаратов ввиду развития нежелательных явлений. Независимыми факторами риска отмены генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов вследствие нежелательных явлений являются: наличие ревматоидных узелков, увеличение дозы глюкокортикоидов и уменьшение дозы метотрексата.

Научно-практическая значимость

Выявлены предикторы инфекционных осложнений, которые могут быть использованы для их ранней профилактики. Определены предикторы развития серьезных нежелательных явлений и отмены таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов из-за нежелательных явлений, знание которых позволяет увеличить длительность приема препаратов без потери эффективности и снижения иммуногенности. Полученная формула для оценки риска отмены генно-инженерных биологических препаратов у пациен-

тов с ревматоидным артритом может быть использована в качестве персонализированного подхода при подборе терапии.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и задач исследования до анализа результатов, и внедрения их в практику. Автор самостоятельно наблюдал пациентов, на каждом визите пациентов проводилась фиксация клинико-лабораторной активности заболевания, оценка суставного статуса, заполнялись опросники о медицинских значимых событиях, проводимой терапии с последующим статистическим анализом полученных данных. Полученные результаты были обобщены, проанализированы и сопоставлены с данными других авторов. Сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором проведена большая научно-клиническая работа, проанализирован 661 пациент с ревматоидным артритом, получающие лечение генно-инженерными биологическими препаратами или таргетными иммуносупрессорными препаратами. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Результаты диссертационной работы научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации автора диссертации сформулированы на основании достаточного объема клинических наблюдений. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Изложенные практические рекомендации основаны на полученных результатах, изложены доступно и просты в применении, что подтверждает практическую значимость работы.

Внедрение результатов диссертации в практику

Основные положения и выводы исследования используются при принятии решений заседаний комиссии по контролю за применением генно-инженерных

биологических препаратов в городе Москве, а также в клинической практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова департамента здравоохранения города Москвы».

Полнота опубликования в печати

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 5 научных статей, в том числе – 5 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, а также 9 публикаций в зарубежных медицинских журналах.

Публикации по теме диссертации:

1. Повышение эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом, получающих таргетную терапию. Уроки Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА) / Е.В. Жилиев, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт // Терапия. - 2018. - № 5. - С. 96-103
2. Поиск предикторов вынужденной отмены таргетных препаратов при лечении ревматоидного артрита ввиду развития нежелательных / Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, Е.В. Жилиев // Российский иммунологический журнал; Russian Journal of Immunology. – 2019. – Т. 13(22) - № 2-1. – С.314-316
3. Результаты переключения на различные таргетные препараты пациентов с ревматоидным артритом после отмены этанерцепта / Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Е.В. Жилиев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. - №11(II). – С.81–84.
4. Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике / Е.В. Жилиев, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Г.В. Лукина / РМЖ. Медицинское обозрение. - 2020. - №8. - С.492-497.

5. Сравнительная эффективность генно-инженерных биологических препаратов в реальной клинической практике по данным МЕРА / Е.А. Розочкина, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, К.А. Лыткина, Е.И. Шмидт, А.И. Загребнева, Е.В. Жилиев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. - №5(2). - С58–63.

Заключение

Диссертационная работа Кольцовой Екатерины Николаевны на тему «Прогнозирование и диагностика нежелательных явлений при лечении больных ревматоидным артритом генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами» в целом представляет собой законченное самостоятельное исследование, решающее задачу изучения связи и выявления предикторов развития различных нежелательных явлений при применении таргетных иммуносупрессоров, использование которых в клинической практике способствуют ранней профилактике развития в том числе серьезных нежелательных явлений.

Полученные данные подкреплены статистическим анализом и применимы на практике.

Диссертационная работа Кольцовой Екатерины Николаевны в основе своей соответствует требованиям «Положения ВАК РФ», предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальностям 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.27. Ревматология и может быть представлена к публичной защите.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Заключение принято на проблемно - плановой комиссии по специальности «Внутренние болезни» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Присутствовало на заседании:

22 человека, из них: имеющих ученую степень – 20 человек, в том числе 12 докторов медицинских наук и 8 кандидатов медицинских наук.

Результаты голосования:

В голосовании принимали участие 22 человека, из них: «за» – 22 человека, «против» – 0, «воздержалось» – 0.

Протокол № 1 от 28 сентября 2021 года.

Председатель:

заведующий отделением диагностики
и общей терапии ГБУЗ МКНЦ имени
А.С.Логинова ДЗМ, д.м.н., профессор

Михеева О.М.

Подпись д.м.н., Михеевой О.М. заверяю
ученый секретарь ГБУЗ МКНЦ
имени А.С.Логинова ДЗМ,
К.М.Н.



Косачева Т.А.