

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Жолобовой Елены Спартаковны на диссертационную работу Кольцовой Екатерины Николаевны «Прогнозирование и диагностика нежелательных явлений при лечении больных ревматоидным артритом генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальностям 3.1.27. Ревматология, 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность исследования

Появление генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) революционно изменило прогноз аутоиммунных заболеваний, и в первую очередь ревматоидного артрита. Воздействие на ключевые звенья патогенеза позволяет достигнуть низкой активности или ремиссии при этом заболевании. За последнее время увеличивается число используемых ГИБП и тсБПВП и возникает все больше вопросов относительно их эффективности и безопасности. По данным ряда исследований отмечается возрастание частоты развития нежелательных явлений при их использовании. Однако риск развития нежелательных явлений и неэффективности препаратов в реальной клинической практике до настоящего времени остаются малоизученными вопросами. Более того практически не изучены предикторы неэффективности и развития нежелательных явлений при использовании ГИБП и тсБПВП. Поэтому диссертационная работа Кольцовой Екатерины Николаевны является безусловно актуальной, так как посвящена научно-практической проблеме изучения использования генно-инженерных биологических (ГИБП) и (тсБПВП) у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике.

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

Целью исследования является выявление прогностических факторов возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении больных с ревматоидным артритом ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики. Задачи диссертационного исследования сформулированы в соответствие с поставленной целью, а методы исследования, предназначенные для их решения, современны и обладают достаточной информативностью и надежностью.

Основные положения научной работы, выносимые на защиту, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований и адекватными поставленными задачам методами статистической обработки. Достоверность научных положений, выносимых на защиту, обусловлена достаточным объемом клинического материала. Данное исследование проводилось на базе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» с 2015 по 2019 г, в исследование включен 661 пациент с достоверным диагнозом РА, которые получали ГИБП и тсБПВП и наблюдались автором в течении исследования.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и значимость полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования Кольцовой Е.Н. заключается в том, что впервые в условиях реальной клинической практики проведена комплексная оценка нежелательных явлений, которые возникают у больных РА, получающих лечение ГИБП и тсБПВП. В результате наблюдательного исследования установлены предикторы развития инфекционных и серьезных нежелательных явлений. Показано, что увеличение дозы метотрексата и глюкокортикоидов, а также увеличение возраста пациента, наличие ревматоидных узелков, курение и год включения в наблюдение, повышает риск развития НЯ. Впервые в России установлены предикторы отмены ГИБП и тсБПВП ввиду развития нежелательных явлений. Было показано, что наличие ревматоидных узелков, уменьшение дозы метотрексата и увеличение дозы глюкокортикоидов увеличивает риск отмены ГИБП и тсБПВП в связи с нежелательными явлениями.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, включая 6 оригинальных статей в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки РФ. Основные результаты были доложены на российских и международных конгрессах и конференциях.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертационная работа изложена на 110 страницах текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Список литературы состоит из 139 литературных источников, в том числе 6 отечественных и 133 иностранных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами, 1 рисунком, 3 клиническими примерами.

Во введении автором обоснованы актуальность проведенного исследования, цели и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы, состоит из 3 разделов и 9 подразделов, в которых рассматриваются применение таргетных препаратов в лечении ревматоидного артрита, нежелательные явления, связанные с применением различных таргетных препаратов в том числе дается характеристика инфекционных нежелательных явлений. Обсуждаются различия между препаратами по влиянию на риск развития инфекционных нежелательных явлений, в том числе оппортунистических инфекций и туберкулеза, развитию реакций гиперчувствительности, риску развития онкологических и сердечно-сосудистые заболевания а также редких нежелательных явлений. Рассматриваются предикторы нежелательных явлений при лечении таргетными базисными противовоспалительными препаратами. В данном разделе внимание уделялось описанию нежелательных явлений на различных группах ГИБП и тсБПВП по данным многочисленных систематических обзоров. Следует отметить, что большинство обзоров основано на данных клинических исследований, а значит не может в полном объеме отражать реальную картину использования препаратов в клинической практике.

В главе «Материалы и методы» изложен дизайн исследования, дана характеристика исследуемой когорте пациентов, детально изложены методы исследования.

В главе «Результаты собственного исследования» проанализированы 1217 эпизодов лечения генно-инженерными биологическими препаратами, проведен анализ 835 медицинских событий, возникших во время применения проводимой терапии. Все

нежелательные явления распределены в соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ -10). Детально описаны методы выявления предикторов возникновения инфекционных и серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, приведших к отмене терапии. Приведены клинические примеры нежелательных явления при использовании таргетных препаратов.

В главе «Заключение и обсуждение» проведен подробный анализ полученных результатов в сравнении с имеющимися данными зарубежных исследований.

В заключении диссертации представлено 5 выводов, соответствующие поставленным цели и задачам

Практические рекомендации сформулированы четко и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Замечания и дискуссионные вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Имеются единичные опечатки.

К диссертанту возник вопрос, имеющие дискуссионный характер

В соответствие с полученными автором результатами метотрексат имеет разнонаправленные эффекты в зависимости от дозы, так по данным автора высокие дозы МТХ увеличивают риск развития нежелательных инфекционных событий, а в то же время снижение дозы приводит к повышению риска отмены таргетной терапии. Какие дозы по мнению автора оптимальны при использовании таргетной терапии и какие дозы метотрексата считать высокими, а какие низкими?

Заключение

Диссертация Кольцовой Екатерины Николаевны на тему «Прогнозирование и диагностика нежелательных явлений при лечении больных ревматоидным артритом генно-инженерными биологическими и таргетными синтетическими препаратами» является законченной, самостоятельной научно-квалифицированной работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне и содержит новое решение актуальной научной задачи – оптимизации диагностики и терапии больных с РА что имеет имеют существенное значение для клинической медицины.

По актуальности темы исследования, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Кольцовой Екатерины Николаевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденном Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, с изменениями в редакции постановлений правительства РФ от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017г. № 650, от 28.08.2017г. № 1024, от 01.10.2018г. № 1168, от 20.03.2021г. № 426, от 26.09.2022г № 1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.27. Ревматология, 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры детских болезней

ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор

Е.С. Жолобова

Специальность 3.1.27. Ревматология



Адрес автора отзыва: 119435 г. Москва, улица Большая Пироговская, д.8, стр.2;
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)