

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Костика Михаила Михайловича на диссертационную работу Цулукия Ирины Тенгизовны «Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия; 3.1.27. – Ревматология.

### Актуальность темы диссертации

Генно–инженерные биологические препараты, а именно ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, такие как этанерцепт и адалимумаб оказались революционными в терапии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений – наиболее распространённого и инвалидизирующего ревматического заболевания детского возраста, а длительная ремиссия заболевания стала достижимой целью. Для достижения этой цели врачам необходимо сохранять баланс между потенциальным риском нежелательных явлений, ассоциированных с продолжительной терапией и риском обострения заболевания после ее отмены.

Во многих исследованиях доказан риск иммуносупрессии, вторичного онкологического заболевания и инфекций, особенно микобактериальных и грибковых инфекций, связанных с блокадой ФНО $\alpha$ . Этим обусловлен возрастающий интерес в научном сообществе к вопросу отмены генно – инженерной биологической терапии при достижении ремиссии ЮИА с целью минимизации риска развития нежелательных явлений.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Цулукия И.Т. на тему «Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений» является своевременной, впервые проведенной в педиатрии и ревматологии на данную тему, а также актуальной для врачей педиатров и ревматологов.



## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации**

В диссертационной работе Цулукия И.Т. на основании данных анализа отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цели и задачи. Задачи соответствуют цели работы – разработать персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Полученные данные детально проанализированы и систематизированы. Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов медицинской статистики, что позволило провести подробный анализ демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Основные положения, выводы и рекомендации исследования Цулукия И.Т. используются в научной и клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования, программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Научная новизна исследования**

В диссертационной работе Цулукия И.Т. впервые проведена комплексный анализ различных режимов отмены иФНО $\alpha$  (этанерцепта и адалимумаба) у пациентов с ЮИА без системных проявлений и предикторов, вероятно ассоциированных с безбиологической ремиссией заболевания с использованием общепринятых критериев стадии неактивной болезни и ремиссии С.Wallace, как наиболее чувствительного показателя.

На основании тщательно проведенного статистического анализа и учетом многих признаков, разнесенного во времени, разработан



персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений с учетом предикторов безбиологической ремиссии. В соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышается вероятность сохранения безбиологической ремиссии заболевания как целевого показателя отмены терапии этанерцептом и адалимумабом.

По результатам проведенного Цулукия И.Т. исследования выявлены предикторы сохранения безбиологической ремиссии: женский пол пациента, достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКР через 6 и 12 мес. от начала лечения иФНО $\alpha$ , отсутствие HLA B27, отрицательный антинуклеарный фактор, продолжение применения метотрексата после отмены иФНО $\alpha$ ; предикторы обострения: СНАQ $\geq$ 2 баллов по родительской версии опросника в дебюте заболевания, повышение сывороточной концентрации белка S-100 и высокочувствительного СРБ более чем в 2 раза, наличие субклинического синовита по данным УЗИ и МРТ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО $\alpha$ , наличие увеита в анамнезе.

### **Оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Цулукия И.Т. построена по традиционному плану, изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 89 рисунками. Список использованной литературы включает 132 источника, из которых 115 в зарубежных изданиях.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, в этом разделе сформулированы цель и задачи исследования, доказаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава, содержащая обзор литературы, состоит из подразделов, посвященных современным подходам к терапии ЮИА, роли ФНО $\alpha$  в иммунопатогенезе ЮИА, различным схемам отмены ингибиторов ФНО $\alpha$  и предикторам обострения ЮИА после отмены генно-инженерной биологической терапии. Особое внимание уделено описанию прекращения



терапии при увеите, ассоциированном с ЮИА, как наиболее отягощающему фактору течения заболевания.

Вторая глава диссертации посвящена методам исследования и содержит дизайн исследования, критерии включения и невключения, схемы применения и отмены исследуемых препаратов, подробно перечислены анализируемые показатели и потенциальные предикторы сохранения безбиологической ремиссии ЮИА.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии с использованием представленного дизайна, обеспечивающего решение поставленных цели и задач.

Результаты исследования подробно представлены в главе 3, которая разделена на разделы и подразделы. Каждый раздел начинается с описания задач, поставленных непосредственно к данной части исследования. Все разделы завершаются лаконичными заключениями полученных результатов в соответствии с поставленными к каждому разделу задачами. Глава содержит результаты отмены иФНО $\alpha$ , характеристику пациентов на разных этапах заболевания, эффективность терапии, частоту и длительность безбиологической ремиссии заболевания, частоту, сроки развития и характер обострения ЮИА, эффективность возобновления генно-инженерной терапии.

В главе посвященной алгоритму отмены ингибиторов ФНО $\alpha$  подробно изложены данные о выявленных предикторах безбиологической ремиссии и обострения заболевания, определены оптимальные схемы отмены терапии, и пошагово описаны действия, которые необходимо провести перед принятием решения об отмене ингибиторов ФНО $\alpha$ . Глава иллюстрирована рисунком, в котором схематично представлен разработанный исследователем персонализированный алгоритм отмены иФНО $\alpha$  в условиях ремиссии ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии и предикторов обострения.

В главе «Обсуждение результатов» автор сопоставил результаты, полученные в ходе исследования, с результатами, опубликованными ранее, и наметил дальнейшие пути изучения поднятой в данной работе проблемы.

Выводы и практические рекомендации основываются на достаточном количестве фактического материала, характеризуются научной новизной и практической значимостью. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.



## **Практическая значимость**

В работе довольно детально изложены данные, посвященные потенциальным предикторам, влияющие на частоту сохранения безбиологической ремиссии, что, безусловно, обогащает в практическом смысле общее представление о течении болезни у пациентов с ЮИА без системных проявлений.

Результаты, полученные в диссертационной работе Цулукия И.Т., и отраженные в разработанном автором алгоритме являются очень значимыми для практикующих врачей, поскольку позволят на основании тех или иных предикторов рассмотреть вопрос об отмене иФНО $\alpha$  у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Использование результатов исследования является важным для клинической практики, так как позволяет минимизировать развитие нежелательных явлений сопряженных с длительной генно-инженерной биологической терапией.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение разработанного персонализированного алгоритма отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений, в педиатрической практике.

## **Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации**

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК. В процессе рецензирования диссертации возник ряд уточняющих вопросов:

1. Как вы считаете, возможно ли проведение повторной отмены генно-инженерного биологического препарата пациентам с развитием обострения заболевания после первой попытки отменить терапию?
2. По результатам Вашего исследования, наличие увеита, ассоциированного с ЮИА, статистически не коррелировало с развитием обострения заболевания, однако, он все-таки был идентифицирован, как предиктор обострения ЮИА, как вы можете это объяснить?

## **Заключение**

Диссертационная работа Цулукия И.Т. «Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений» выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН



Алексеевой Е.И. и д.м.н. Дворяковской Т.М. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – разработан и внедрен алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Персонализированный подход к отмене генно-инженерными биологическими препаратами в соответствии с разработанным алгоритмом достоверно повышает вероятность сохранения более длительной безбиологической ремиссии как целевого показателя отмены терапии, что определяет актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы. Диссертация Цулукия И.Т. полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Цулукия Ирина Тенгизовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия; 3.1.27. – Ревматология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (14.01.08 - Педиатрия), профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Костик Михаил Михайлович



Адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская улица, д. 2  
Тел.: 8 (812) 295-40-31  
E-mail: spb@gpmu.org

« 17 » июля 2023 г.

