

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Малиевского Виктора Артуровича** 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

Работа посвящена очень важной для практикующих ревматологов проблеме – наиболее распространённому ревматическому заболеванию детского возраста – ювенильному идиопатическому артриту без системных проявлений (ЮИА). Препаратами первого выбора для терапии ЮИА без системных проявлений, в случае неэффективности болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, как правило, являются ингибиторы ФНО $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) – этанерцепт (растворимый рецептор ФНО $\alpha$ ) или адалимумаб (моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ ). Внедрение генно-инженерной биологической терапии в клиническую практику значительно улучшило эффективность лечения ЮИА, в также обеспечило достижение стадии неактивной болезни и ремиссии заболевания у большего числа пациентов. Однако, длительное использование генно-инженерных биологических препаратов может сопровождаться повышением рисков возникновения частых инфекционных осложнений, включая туберкулезную инфекцию, а также онкологических заболеваний. Кроме того, данная терапия несет значительную экономическую нагрузку, как и для системы здравоохранения, так и бюджета в целом. Не менее важным аспектом

терапии является психологическая тяжесть частых инъекций и «пожизненной» лекарственной терапии.

Вышеперечисленное обосновывает необходимость рассмотрения вопроса об отмене генно-инженерной биологической терапии после достижения длительной ремиссии заболевания. Однако, в настоящее время нет консенсуса о том, когда и как следует отменять терапию при достижении стойкой ремиссии ЮИА без системных проявлений. Проведенные исследования по исходам отмены иФНО $\alpha$  при достижении ремиссии ЮИА, главным образом, имеют наблюдательный ретроспективный характер и ограничены невысоким методологическим качеством. Помимо этого, они отличаются различным дизайном, демографическими характеристиками выборки, разной величиной выборки, а также разными подходами к отмене ингибиторов ФНО $\alpha$  и оценке полученных результатов.

В Российской Федерации отмена генно-инженерных биологических препаратов на фоне сохранения длительной ремиссии заболевания изучалась на примере взрослых пациентов с ревматоидным артритом, у которых прекращение генно-инженерной терапии проводилось не раньше, чем через 12 месяцев после достижения клинической ремиссии.

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 уникальной, впервые проведенной в педиатрии и ревматологии по данному направлению, а также актуальной для врачей педиатров и ревматологов. Отмена генно-инженерной биологической терапии, выявление предикторов безбиологической ремиссии и разработка персонализированного алгоритма отмены генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений позволит минимизировать возможные нежелательные явления, сопряженные с длительным применением ГИБП.

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

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного Цулукия И.Т. исследования соответствуют поставленной диссертантом цели. В ходе исследования был разработан персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. В процессе исследования были использованы современные методы статистической обработки данных, что позволило провести анализ потенциальных предикторов, ассоциированных с безбиологической ремиссией заболевания, включая демографические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели. Подход, использованный в работе, соответствует методологии проведения аналогичных исследований в мировой практике.

Основные научные 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 (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные положения проведенного исследования представлены в 6 научных работах, из которых 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### **Новизна научных положений, выводов и рекомендации**

Для решения поставленных задач Цулукия И.Т. проведен подробный анализ зарубежных и отечественных исследований, посвященных отмене

генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ЮИА. Данные, полученные в результате анализа литературы, позволяют сделать вывод о предикторах предположительно ассоциированных с сохранением безбиологической ремиссии после отмены иФНО $\alpha$ , которые включают в себя демографические, анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели.

В работе Цулукия И.Т. впервые проведена комплексная оценка отмены иФНО $\alpha$  – этанерцепта (растворимый рецептор ФНО $\alpha$ ) и адалимумаба (моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ ) у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Установлены предикторы безбиологической ремиссии заболевания с использованием общепринятых критериев стадии неактивной болезни и ремиссии С. Wallase, как наиболее чувствительного показателя.

На основании тщательно проведенного статистического анализа с использованием оценки Каплана-Мейера, лог-рангового теста и однофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса (с оценкой отношения рисков (HR) и Синдекса Харрелла (аналог AUC) 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. 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.

### **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.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация Цулукия И.Т. написана по общепринятому плану, изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 132 источниками, из которых 115 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 89 рисунками. Во введении обоснована актуальность, сформулирована цель и логично определены

вытекающие из нее задачи исследования. Работа выполнена в достаточном объеме клинического материала: в исследование включены данные 213 историй болезни пациентов: 162 историй болезни пациентов, получавших этанерцепт и 51 – адалимумаб. Выбранный дизайн исследования составлен логично и последовательно. Приведено 3 клинических примера, наглядно отражающих разработанный в диссертационном исследовании алгоритм действий в соответствии с выявленными предикторами безбиологической ремиссии заболевания.

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 полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют очевидную научную новизну и практическую ценность.

Современная статистическая обработка результатов исследования позволили диссертанту Цулукия И.Т. обеспечить его достоверность. Статистический анализ данных проведен автором с использованием R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

### **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 замечаний и вопросов не возникло.


### **Заключение**

Таким образом, 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 – разработка и внедрение персонализированного алгоритма отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ЮИА без системных проявлений. Диссертация 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 ее автор Цулукия Ирина Тенгизовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. – Педиатрия и 3.1.27. – Ревматология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации:

 Малиевский Виктор Артурович

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

www.bashgmu.ru

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

24 июля 2023г

