



ТЮМЕНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«Тюменский государственный
медицинский университет»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава
России)

625023, г. Тюмень, Одесская ул. д. 54,
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859

ИНН/КПП 7203001010/720301001

11 июля 2023 № 1992/01.7.1.

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования

«Тюменский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., доцент

И.М. Петров

2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Дулукия Ирины Тенгизовны на тему «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

Ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений (ЮИА) – это самая распространенная форма ювенильного артрита, без адекватного лечения приводит к инвалидизации и снижению качества жизни детей и их семей. Согласно международным и отечественным рекомендациям при резистентности к болезнью-

модифицирующим противоревматическим препаратам, показана эскалация терапия, в виде инициации генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а препаратами первого выбора при ЮИА без системных проявлений являются ингибиторы ФНО α (иФНО α) – этанерцепт или адалимумаб. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике позволило предотвратить инвалидизацию пациентов, достичь ремиссии заболевания, тем самым значительно улучшить качество жизни пациентов. Однако длительная биологическая терапия может повлечь за собой развитие нежелательных явлений в виде высокого риска инфекционных осложнений, включая туберкулез, и онкологических заболеваний, что делает необходимым рассмотрение вопроса об отмене генно-инженерной биологической терапии после достижения длительной ремиссии заболевания. На данный момент нет общепринятых рекомендаций относительно тактики отмены иФНО α при достижении лекарственной ремиссии заболевания.

Работы посвященные отмене иФНО α при достижении ремиссии ЮИА в основном являются наблюдательными и ретроспективными, разнородными по дизайну, характеристикам выборки и ее размерам. В Российской Федерации не проводилось масштабных исследований, посвященных отмене иФНО α у детей с ЮИА без системных проявлений.

Обобщая вышеизложенное, проведенное Цулукия И.Т. диссертационное исследование представляется актуальным и имеет научную и практическую целесообразность.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Впервые в Российской Федерации на большой когорте пациентов с ЮИА проведена оценка частоты и длительности безбиологической ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений; частоты, сроков развития и характера обострения ЮИА без системных проявлений после отмены этанерцепта или адалимумаба; эффективности возобновления терапии ингибиторами ФНО α .

Установлены предикторы сохранения безбиологической ремиссии: женский пол пациента; достижение 90% улучшения по педиатрическим критериям АКРпеди через 6 и 12 месяцев от начала терапии ингибиторов ФНО α ; отсутствие HLA B27; отрицательный антинуклеарный фактор на момент назначения иФНО α ; продолжение терапии метотрексатом после отмены иФНО α ; предикторы обострения заболевания: повышение СНАQ ≥ 2 баллов по родительской версии опросника в дебюте заболевания; повышение сывороточной концентрации кальпротектина (белок S-100) на момент отмены иФНО α больше чем в 2 раза; повышение сывороточной концентрации высокочувствительного СРБ на момент отмены иФНО α больше чем в 2 раза; наличие субклинического синовита на момент отмены иФНО α по данным МРТ и УЗИ суставов, вовлеченных в патологический процесс, на момент отмены иФНО α ; наличие в анамнезе увеита, ассоциированного с ЮИА.

Разработан Персонализированный алгоритм отмены иФНО α в условиях ремиссии ЮИА без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии и предикторов обострения.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обладают новизной и позволяют осуществить персонализированный подход к отмене иФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений, повысить вероятность сохранения безбиологической ремиссии, как целевого показателя отмены терапии, улучшить качество жизни пациентов.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной работы Цулукия И.Т. были сформулированы цель и задачи исследования, а полученные в результате выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют. Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнения, так как при их анализе исследователь использовал современные методы статистической обработки. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательная статистика представлена в виде наблюдаемого числа

наблюдений (относительная частота) для качественных переменных, среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) для симметричных выборочных распределений количественных переменных и медианы (1-ый и 3-ий квартили) для асимметричных выборочных распределений количественных переменных. Исследователь провел оценку взаимосвязи между вероятными предикторами и сохранением безбиологической ремиссии. С учетом выявленных предикторов Цулукия И.Т. был разработан персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений. Результаты исследования, полученные автором, детально проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися отечественными и зарубежными литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Цулукия Ирины Генгизовны на тему «Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области педиатрии и ревматологии. Результаты работы могут быть опубликованы в виде методических рекомендаций для врачей, в качестве учебного пособия на курсах повышения квалификации специалистов по специальностям педиатрия, ревматология.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Цулукия И.Т. нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. Влияла ли продолжительность заболевания на момент назначения биологической терапии на риск обострения после отмены ингибитора ФНО α у детей с ЮИА без системных проявлений?

2. Какой из серологических биомаркеров – высокочувствительный СРБ или белок S-100 сильнее коррелирует с визуализирующими маркерами субклинического воспаления суставов по данным УЗИ и МРТ у детей с ЮИА?

Заключение

Диссертация Цулукия Ирины Тенгизовны «Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений», представленная на соискание ученой степени кандидата наук медицинских по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.27. Ревматология, 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 по оптимизации и персонификации терапии пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений, что является значимым для педиатрии и ревматологии.

Диссертационная работа Цулукия И.Т. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов 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

Отзыв на диссертацию Цулукия Ирины Тенгизовны обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры педиатрии и неонатологии и кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, протокол № 16 от 7 июля 2023 года.

Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Петрушина Антонина Дмитриевна

Заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Кляшев Сергей Михайлович

Профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент

Ушакова Светлана Анатольевна

Подписи д.м.н., профессора Петрушиной А.Д., д.м.н., профессора С.М. Кляшева и д.м.н., доцента Ушаковой С.А. заверяю

Начальник управления персоналом ФГБОУ
ВО Тюменский ГМУ Минздрава России



И.С. Майфат

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Контактный телефон: +7(3452)20-21-97, E-mail: tgmu@tyumsmu.ru, официальный сайт: <http://www.tyumsmu.ru>.