

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
21.1.026.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 31.08.2023 г № 42

О присуждении Цулукия Ирине Тенгизовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа в условиях ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений» по специальностям 3.1.21. Педиатрия; 3.1.27. Ревматология принята к защите 28 июня 2023 года, протокол № 32 диссертационным советом 21.1.026.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1695/нк от 07.12.2022).

Соискатель Цулукия Ирина Тенгизовна, 04 марта 1995 года рождения, в 2018 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» по специальности «Лечебное дело». С 2020 года по настоящее время обучается в аспирантуре в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

Диссертация выполнена в ревматологическом отделении федерального

государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Алексеева Екатерина Иосифовна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ревматологическое отделение, заведующий; доктор медицинских наук, Дворяковская Татьяна Маратовна, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-ревматолог, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

1. Костик Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии; профессор;
 2. Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий;
- дали положительные отзывы на диссертацию. Отзыв д.м.н., профессора Костика М.М. содержит вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень, в своем положительном заключении, подписанном Петрушиной Антониной Дмитриевной, доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой педиатрии и

неонатологии, Кляшевым Сергеем Михайловичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Ушаковой Светланой Анатольевной, доктором медицинских наук, доцентом, профессором кафедры педиатрии и неонатологии, указала, что диссертация Цулукия Ирины Тенгизовны 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. Отзыв содержит вопросы, замечаний нет.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В статье «Эффективность и безопасность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при длительной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений: когортное исследование» (Цулукия И.Т., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. и др. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(6): 7–16) отражены результаты оценки эффективности и безопасности отмены ингибиторов ФНО α у пациентов с ЮИА без системных проявлений. Авторский вклад – 85%.

В статье «Эффективность и безопасность различных режимов отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при длительной ремиссии ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений: результаты проспективного простого рандомизированного исследования» (Цулукия И.Т., Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М. др. Вопросы практической педиатрии 2023; 18(2): 22–36) отражены результаты по оптимальной тактике отмены иФНО α с учетом выявленных предикторов безбиологической ремиссии. Авторский вклад – 80%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- к.м.н., заведующего педиатрическим отделением ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница» Е.А. Лигостаевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит; к.м.н., доцента, заведующего кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России Ю.М. Спиваковского. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их практической деятельностью и научными интересами в области педиатрии и детской ревматологии, а также их авторитетом в профессиональных кругах и наличием публикаций по теме диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается наличием кафедр педиатрии и терапии, специалистов ревматологов и педиатров, имеющих публикации по теме диссертации, в т.ч. посвященных безопасности терапии генно-инженерными биологическими препаратами у детей с ювенильным артритом. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: <http://www.nczd.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии;

предложен новый подход к ведению пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в условиях длительной ремиссии заболевания на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта/адалимумаба);

доказано, что отмена ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта/адалимумаба) с учетом демографических и диагностических предикторов сохранения ремиссии и обострения заболевания достоверно повышает частоту сохранения безбиологической ремиссии ювенильного

идиопатического артрита без системных проявлений после прекращения генно-инженерной биологической терапии;

введены в клиническую практику алгоритм диагностики и тактика отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана необходимость оценки демографических, клинических, лабораторных и инструментальных данных перед отменой ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта/адалимумаба) у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений для повышения частоты сохранения безбиологической ремиссии заболевания.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов)

использован комплекс клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и математико-статистических методов;

изложены доказательства того, что отмена терапии этанерцептом/адалимумабом с учетом выявленных предикторов эффективна и безопасна, а персонализированный подход к их отмене достоверно повышает вероятность сохранения стадии неактивной болезни/ремиссии как целевого показателя отмены терапии в течение 6, 12 и 18 месяцев;

раскрыты проблемы, связанные с отсутствием четкой терапевтической тактики отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений;

изучены демографические, анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели, вероятно ассоциированные с безбиологической ремиссией и обострением заболевания у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений;

проведена модернизация диагностических подходов к отмене ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (этанерцепта/адалимумаба) у

пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в повседневную практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России персонализированный алгоритм отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии и обострения заболевания. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе 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» Минздрава России (Сеченовский Университет);

определены перспективы практического применения разработанного персонализированного алгоритма отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии;

создан комплексный подход к диагностике и последующей отмене ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы использован достаточный объем наблюдений, для оценки активности и ремиссии заболевания применялись общепринятые в ревматологической практике международные шкалы и опросники, анализ

полученных данных осуществлен с применением современных статистических методик;

теория проведенного исследования построена на основе известных данных и фактах об этиологии и патогенезе ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений, которые широко представлены в научной литературе по теме диссертации;

идея разработки и внедрения персонализированного алгоритма отмены ингибиторов фактора некроза опухоли альфа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с учетом предикторов сохранения безбиологической ремиссии и обострения заболевания **базируется** на мировом опыте эффективности отмены терапии и создании прогностических моделей сохранения длительной ремиссии заболевания;

использованы данные научной литературы, посвященной проблемам отмены генно-инженерной биологической терапии и выявления предикторов безбиологической ремиссии и обострения заболевания, результаты этих работ сопоставимы с результатами, полученными в ходе исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов о частоте, длительности и сроках обострения заболевания, а также предикторах безбиологической ремиссии и обострения заболевания у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений с опубликованными в независимых зарубежных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Для анализа ассоциации потенциальных предикторов и изучаемых исходов использовались бинарные логистические регрессионные модели, в качестве меры силы ассоциации оценивались отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Количественные ковариаты с выраженной асимметрией выборочных

распределений включались в модели после log2-трансформации

Личный вклад соискателя основан на изучении зарубежной и отечественной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, разработке плана и дизайна исследования, изучении историй болезни пациентов, включенных в исследование, проведении лабораторных методов исследования по определению маркеров субклинической активности ЮИА, наблюдению за всеми пациентами после отмены иФНОα в каждую контрольную точку, интерпретации полученных статистических данных, оформлении научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных рекомендаций.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний. Соискатель Цулукия Ирина Тенгизовна аргументированно ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

На заседании 31.08.2023 года диссертационный совет принял решение, за новое решение актуальной научной задачи педиатрии и ревматологии по совершенствованию медицинской помощи детям с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений в условиях лечения генно-инженерными биологическими препаратами, присудить Цулукия Ирине Тенгизовне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 8 докторов наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия», 4 докторов наук по специальности 3.1.27. – «Ревматология», участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 4 человека, проголосовали: за 26, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель

диссертационного совета

Фисенко Андрей Петрович

Ученый секретарь

диссертационного совета

Винярская Ирина Валериевна

"01" сентября 2023 г.

