

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры педиатрии и неонатологии Института материнства и детства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ушаковой Светланы Анатольевны на диссертационную работу Фетисовой Анны Николаевны «Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов, приводит к ограничению двигательной активности, проблемам самообслуживания, социальной дезадаптации детей, хроническому болевому синдрому, при неадекватном лечении – к деструктивному процессу в суставах, как к временной, так и постоянной инвалидности, а также к значительному снижению качества жизни детей и их семей.

Целью медикаментозной терапии ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) являются быстрое снижение активности заболевания до неактивного заболевания или клинической ремиссии, минимизация побочных эффектов лекарств и достижение качества жизни, сравнимого с качеством жизни здоровых сверстников. Поскольку ЮИА может влиять на все аспекты жизни ребенка и его семьи, исследователи все чаще признают улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, ключевой целью лечения.

До настоящего времени в лечебной практике препаратом первого выбора для лечения ЮИА без системных проявлений является метотрексат (МТ), который не обеспечивает в должной мере снижение активности заболевания и достижение ремиссии у определенного контингента больных (40 – 50%), что нередко требует прерывания терапии и смены препарата.

Внедренные в клиническую практику в течение последних 15 лет генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а именно ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, оказались революционными в терапии ЮИА и значительно улучшили прогноз ЮИА, резистентного к метотрексату. В этой связи особое место среди ГИБП принадлежит этанерцепту. Эффективность и безопасность применения этанерцепта подтверждена данными многочисленных исследований, том числе в Нидерландском регистре по артриту и биологическим препаратам у детей (ABC) и немецком регистре ВIKER. В то же время, исследования по определению влияния самого заболевания, а также этанерцепта на качество жизни пациентов с ЮИА без системных проявлений, в сравнительном аспекте с метотрексатом, малочисленные, разрозненные, требуют доработки и осмысления, что и послужило побудительным мотивом для выбора темы исследования.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Фетисовой А.Н. «Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии» является своевременной, впервые проведенной в педиатрии и ревматологии на данную тему.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

В диссертационной работе Фетисовой А.Н. на основании данных анализа отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цели и задачи. Задачи соответствуют цели работы - оценить влияние болезни на ранних стадиях и терапии растворимым рецептором ФНО- α (этанерцептом) в сравнении с иммунодепрессантом (метотрексатом) на

качество жизни детей с ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений.

Обоснованность основных научных положений и выводов базируется на большом фактическом материале проведенного открытого проспективного нерандомизированного наблюдательного исследования с группой сравнения – 100 детей с ЮИА и контрольной группой (100 детей). Полученные данные детально систематизированы и проанализированы. 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 сформулированные рекомендации диссертационной работы Фетисовой А.Н. внедрены в клиническую практику ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в педагогический процесс 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). Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме исследования опубликовано 10 печатных работ, из которых 7 статей – в рецензируемых журналах ВАК. Автором опубликовано 3 тезиса – в материалах зарубежных конгрессов.

Научная новизна исследования

На основании проведенного комплексного исследования Фетисовой А.Н. установлено, что ювенильный идиопатический артрит без системных проявлений уже на ранней стадии негативно влияет на все составляющие качества жизни больных детей, а применение растворимого рецептора ФНО- α этанерцепта в сравнении с иммунодепрессантом метотрексатом быстрее и эффективнее обеспечивает повышение/восстановление физических,

психологических и социальных функций пациентов с ЮИА до уровня здоровых сверстников.

Доказано, что качество жизни пациентов с ювенильным артритом достоверно ниже, чем здоровых сверстников по всем шкалам опросников PedsQL Generic Core Scale, PedsQL Rheumatology Module и атрибутам опросника Health Utilities Index Mark 3. Доказано, что высокая активность ювенильного артрита на ранних стадиях негативно влияет на все составляющие качества жизни детей.

Выявлено, что этанерцепт в сравнении с метотрексатом обладает более быстрым и выраженным противовоспалительным эффектом у пациентов с ранним ювенильным артритом. Установлено, что назначение этанерцепта/метотрексата на ранних стадиях ювенильного артрита, обеспечивает повышение качества жизни детей. При этом терапия этанерцептом в сравнении с метотрексатом сопровождается достоверно более быстрым и значимым повышением физических функций и улучшением эмоционального состояния пациентов с ювенильным артритом в течение всего периода наблюдения и достижением через 12 месяцев уровня здоровых сверстников.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Фетисовой А.Н. построена по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 164 страницах машинописного текста, иллюстрирован 9 таблицами, 42 рисунками. Список литературы включает 192 источника, из них 35 – отечественных, 157 – иностранных.

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.

В **главе 1** – обзоре литературы - представлены следующие разделы: характеристика ЮИА; терапия ЮИА; качество жизни в педиатрической

практике; оценка качества жизни у детей с ЮИА; влияние метотрексата и этанерцепта на качество жизни пациентов с ЮИА. Глубокий анализ литературных данных позволил сделать вывод о необходимости проведения представленного исследования и определить его направление и методологию.

Глава 2 представляет изложение материалов и методов исследования. В открытое проспективное моноцентровое нерандомизированное наблюдательное исследование с группой сравнения и контрольной группой включены 100 детей с ранним ЮИА без системных проявлений в возрасте от 2 до 17,5 лет (мальчиков 38, девочек 62); 50 – в основную группу (I группа - этанерцепт), 50 – в группу сравнения (II группа - метотрексат); 100 здоровых сверстников составили контрольную группу. Представлены критерии включения и невключения в исследование. Приведены схемы применения исследуемых лекарственных препаратов. Фетисовой А.Н. подробно описаны используемые опросники для определения качества жизни детей; индексы для определения активности заболевания; методы статистической обработки.

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. Начинается описание результатов исследования с представления данных о влиянии раннего ЮИА на различные составляющие качества жизни детей. Далее представляются результаты влияния метотрексата и этанерцепта на показатели качества жизни больных ЮИА без системных проявлений. Глава иллюстрирована большим количеством таблиц, составленных на основе используемых автором ряда опросников, с определением критериев, свидетельствующих о достоверности полученных результатов.

В **главе 4**, являющейся безусловным достоинством диссертационного исследования Фетисовой А.Н., приведены два клинических примера, демонстрирующие динамику показателей качества жизни детей с ЮИА без системных проявлений, свидетельствующих о достоверности двух основных

моментов. Во-первых, ЮИА без системных проявлений уже на ранних стадиях болезни, до начала патогенетической терапии способствует снижению показателей качества жизни больных. Во-вторых, монотерапия пациентов этанерцептом отличается от монотерапии метотрексатом более высокой эффективностью, сокращением сроков достижения ремиссии, а также значительно повышает качество жизни больных до уровня здоровых сверстников. Эти примеры подтверждают опыт диссертанта как клинициста.

В пятой главе «Обсуждение» сопоставлены результаты собственного исследования с современными данными мировой литературы, что подтвердило научную новизну и значимость работы.

Выводы и практические рекомендации основываются на достаточном количестве фактического материала, характеризуются научной новизной и практической значимостью.

Полученные результаты могут являться основой для дальнейших исследований, направленных на выявление новых сведений о факторах, ассоциированных со снижением «социального» и «ролевого» функционирования детей с ранним ЮИА, на разработку стандартизированных возрастных инструментов для оценки снижения качества жизни по причине инъекций терапевтических препаратов.

Практическая значимость

Результаты этого исследования имеют важное значение для клинической практики. Для практических врачей автором разработана важная рекомендация - назначение этанерцепта на ранних стадиях ЮИА, что обеспечивает быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, индукцию ремиссии заболевания, повышение качества жизни пациентов с ЮИА до уровня здоровых детей; физическую, психическую, социальную адаптацию пациентов; позволяет изменить прогноз этого тяжелого инвалидизирующего заболевания, остановить его хроническое, неуклонно прогрессирующее течение и предотвратить инвалидизацию пациентов.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

В автореферате изложены все основные положения диссертации, который написан в соответствии с требованиями ВАК. Текст автореферата полностью соответствует диссертации.

В процессе рецензирования диссертации возник ряд уточняющих вопросов:

1. Учитывая, что у детей с ЮИА родители обычно участвуют в терапевтическом процессе, чья оценка показателей качества жизни более достоверна – ребенка или родителя, и чьей оценке должен доверять врач?
2. Какие дополнительные меры можно предложить для улучшения наиболее уязвимых параметров качества жизни по шкалам «социальное» и «ролевое» функционирование у детей с ЮИА, достигающих медикаментозной ремиссии на терапии ГИБП?
3. Как можно преодолеть недостаточное использование опросников, оценивающих качество жизни, в клинической практике детской ревматологии?

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

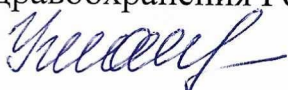
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Фетисовой А.Н. «Качество жизни детей с ранним ювенильным идиопатическим артритом без системных проявлений: влияние болезни и противоревматической терапии», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке влияния раннего ювенильного идиопатического артрита без системных проявлений на качество жизни пациентов, в зависимости от проводимой противоревматической терапии, и имеет высокую значимость для педиатрии. 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 Фетисова Анна Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.05 - Кардиология), профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института материнства и детства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Ушакова Светлана Анатольевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ушаковой С.А. заверяю:
Ученый секретарь, к.м.н. Платицына Светлана Владимировна



федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Тел.: +7 (3542) 20-21-97

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

«26» февраля 2024 г.