

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
Саратовский МГУ им. В.И. Разумовского  
Минздрава России  
Федонников А.С.



2025 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Белозерова Константина Евгеньевича на тему «Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ювенильного артрита с системным началом и поражением дыхательной системы на основании долгосрочного катамнеза» по специальности 3.1.21. – «Педиатрия».

#### Актуальность темы диссертационного исследования

Поражение дыхательной системы и интерстиция лёгких в настоящее время является одной из самых обсуждаемых проблем современной педиатрии и детской ревматологии. Ювенильный идиопатический артрит, пожалуй, самое распространенное ревматологическое заболевание детского возраста, а его системный вариант является одним из наиболее сложных для диагностики и лечения. Юношеский артрит с системным началом имеет в своём патогенезе черты как аутоиммунного, так и аутовоспалительного заболевания, что определяет полисимптомность клинической картины, а это, в свою очередь, ведет к сложности подбора универсальных диагностических методик. В современной отечественной литературе немного работ, посвященных изучению поражения лёгких при системном дебюте юношеского артрита, однако с увеличением числа подобных пациентов, данная проблема становится все более актуальной. Причиной тому может служить и естественный прогресс заболевания, и патоморфоз болезни, связанный с изменением в балансе цитокинов на фоне терапевтического воздействия с применением современных противоревматических препаратов. Открытым остается вопрос диагностики и своевременного выявления предикторов неблагоприятного поражения внутренних органов, в том числе и лёгочной ткани при системном ювенильном артрите. В настоящее время отсутствует чёткий алгоритм поиска



предрасполагающих факторов и особенностей поражения дыхательной системы при ювенильном артрите с системным началом у детей. У части подобных пациентов может формироваться необратимое поражение легочной ткани - фиброз, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных и значимо усложняет подбор терапии для достижения желаемой цели – достижения ремиссии юношеского артрита с системным началом.

### **Научная новизна диссертационного исследования**

Автором впервые проанализирована большая группа пациентов с юношеским артритом с системным началом через призму поражения дыхательной системы в целом и легких, в частности. Впервые автором были представлены две группы предикторов: для предсказания вовлечения всей дыхательной системы в патологический воспалительный процесс, а также для формирования легочного фиброза. Автором впервые была представлена группировка поражения лёгочной ткани при юношеском артрите с системным началом, где в основу положены критерии риска развития необратимого фиброза. При этом были выделены две группы - фиброзирующего и нефиброзирующего фенотипа.

Несомненной новизной следует считать впервые сформулированное автором исследования правило о том, что поражение лёгких при системной форме юношеского артрита ассоциировано с поражением дыхательной системы в дебюте заболевания. На основании проведенного собственного исследования, с учетом результатов анализа отечественных и зарубежных литературных источников, автором представлены практические рекомендации для расчета риска вовлечения в процесс дыхательной системы и лёгких, подходу к диагностике и лечению, а также дальнейшему наблюдению детей с юношеским артритом с системным началом и лёгочным поражением.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертационное исследование К.Е. Белозерова обосновывает важность выделения отдельной группы пациентов с поражением дыхательной системы при юношеском артрите с системным началом. Автором определены и структурированы основные факторы риска и предикторы поражения дыхательной системы у больных с ювенильным артритом с системным началом. По результатам диссертационного исследования автором сформулированы предикторы процесса развития фиброзирования легочной ткани у пациентов с данным ва-



риантом ювенильного артрита. Белозеровым К.Е. по данным проведенной исследовательской и аналитической работы сформулированы практические рекомендации по дальнейшему персонализированному наблюдению и лечению данных групп пациентов.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Полученные результаты диссертационной работы К.Е. Белозерова используются в лечебном процессе педиатрического отделения №3 Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России в рамках обучения по программам специалитета и постдипломной подготовки врачей.

Результаты и выводы, представленные автором, доказывают необходимость дополнительной оценки факторов риска поражения дыхательной системы у детей с юношеским артритом с системным началом как в дебюте, так и при динамическом наблюдении. Данные о предикторах вовлечения дыхательной системы в воспалительный процесс системной формы юношеского артрита, а также о предикторах процесса фиброзирования лёгочной ткани, полученные исследователем в ходе диссертационной работы, могут быть рекомендованы для дальнейшего внедрения в работу педиатрических отделений стационаров и в амбулаторную службу для формирования отдельных групп пациентов для последующей возможной коррекции их плана диагностики, лечения и профилактического наблюдения. Также результаты исследования могут быть рекомендованы для включения в практические рекомендации, методические пособия и руководства, а также в курсы лекционных и практических занятий по педиатрии, пульмонологии и ревматологии.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.**

Обоснованность научных положений, выводов и заключения диссертационного исследования К.Е. Белозерова сомнений не вызывают. Полученные результаты достоверны за счёт достаточного объема проанализированных данных пациентов в рамках представленной методологии исследования, применения современных шкал оценки и классификацион-

ных критериев заболеваний, а также адекватных статистических методов анализа и обработки полученной информации. Полученные результаты полностью отвечают поставленным автором цели и задачам исследования.

#### **Оценка содержания и структуры диссертационного исследования, её завершенность.**

Диссертационная работа К.Е. Белозерова представляется завершённым научно-практическим трудом. Изложение диссертационного исследования занимает 131 страницу текста. Диссертация структурирована и включает в себя введение, литературный обзор, описание материалов и методов, результаты, включающие три тематических подраздела, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. Для лучшего визуального представления материала работа включает 19 таблиц и 7 рисунков. Библиография содержит 127 публикаций отечественной и иностранной литературы.

В литературном обзоре автор анализирует основные актуальные данные о ювенильном артрите с системным началом с акцентом на висцеральные поражения. Достаточно большое место в литературном обзоре занимает вопрос формирования таких осложнений, как, например, синдром активации макрофагов. Автор делает акцент на анализе данных, представленных в мировой литературе, касающихся различных аспектов поражения легких, выделяя при этом ключевые звенья патогенеза данного патологического состояния, факторы риска их формирования. Подобный анализ позволяет в дальнейшем логично рассматривать полученные автором исследования оригинальные результаты своей работы. Вместе с тем, в литературном обзоре, на наш взгляд, несколько избыточно представлена информация о возможностях использования различных фармакологических средств, при том, что отсутствуют прямые показания к их применению при системной форме ювенильного артрита и в самом исследовании автор их не использовал.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов представляемого диссертационного исследования. В ней определен характер проводимого исследования, как ретроспективное когортное с представлением критериев включения пациентов и соответствия их международным критериям системного варианта ювенильного артрита. Кроме того, автор представляет соответствие пациентов исследуемой группы классификационным критериям синдрома активации макрофагов и интерстициальных заболеваний лёгких. Дизайн исследования представлен как в описательном варианте, так и в графической схеме, что упрощает его понимание и последующий анализ, позволяющий проследить этапность исследовательской работы автора в рамках как ретроспективной оценки медицинской документа-



ции пациентов с системным вариантом ювенильного артрита за почти двадцатилетний период, так и наблюдение когорты пациентов в реальной клинической практике вплоть до 2024 года с оценкой эффективности проводимой терапии. В данной главе автор описывает используемые методики статистического анализа, применение которых представляется достаточно актуальным и логичным, с возможностью получения достоверных результатов.

Представлению собственно результатов исследования посвящена третья глава диссертационной работы. В данной главе автором выделены подглавы, которые освещают тематически обособленные фрагменты исследования, между которыми имеется четко прослеженная последовательная связь. Первый из данных подразделов анализируемой главы представляет собой описанную автором диссертации общую характеристику поражений дыхательной системы у пациентов с ювенильным артритом с системным началом. Подробно анализируя клинические и лабораторные изменения у пациентов данной группы, диссертант представляет подробный анализ большой группы признаков, которые характеризуют не только клиническое состояние пациентов, но и определяют наличие критериев синдрома активации макрофагов, наличие предикторов поражения дыхательной системы. Большая часть массива представляемых данных погружена в таблицы, восприятие которых несколько затруднено из-за их величины и громоздкости, но при этом соблюдены все необходимые параметры подробного представления признаков и их глубокий математический анализ. Следующая подглава посвящена целиком определению предикторов фиброзирующего фенотипа поражения лёгких у детей с юношеским артритом с системным началом. Автор проводит подробный анализ, сравнивая группы пациентов с ювенильным артритом с системным началом и интерстициальным легочным поражением с фиброзирующим и нефиброзирующим фенотипом. Начиная с определения соответствия данных групп пациентов различным классификационным признакам по критериям специфичности и чувствительности, автор и в дальнейшем скрупулёзно представляет большой массив клинических и лабораторных признаков для пациентов каждой из групп, сравнивая эти группы между собой. Аналогичную работу диссертант проделывает для всех возможных клинических аспектов наблюдения, включая объем и эффективность лекарственной терапии у данных групп пациентов. Необычной выглядит третья подглава, где автор подробно представляет ряд клинических примеров, выбранных не случайно, а имеющих специфические черты, характерные как для ювенильного артрита с системным началом в принципе, так и для особенностей поражения дыхательной системы, в частности. Данный раздел работы представляет нам диссертанта, как вдумчивого врача-практика, глубоко анализирующего не только массивы клинических и лабораторных данных, но и каждого наблюдаемого пациента. Возможно, еще более привлекательной данный клинический подраздел мог бы быть, если бы



автор счел возможным обогатить его иллюстрациями результатов лучевых и морфологических методов исследования.

Следующая глава посвящена обсуждению полученных результатов исследования и формированию неких материалов, являющихся основой для последующих выводов. В данной главе диссертант формулирует определенный им перечень предикторов вовлечения дыхательной системы в воспалительный процесс при ювенильном артрите с системным началом, а также факторы, способствующие развитию фиброзирующих легочных поражений. Результаты собственного исследования автор сравнивает по некоторым критериям с данными имеющимися в мировой литературе, опираясь на результаты статистического анализа.

Глава заключения имеет все признаки законченного раздела, полностью отражающего позицию автора по результатам проведенной работы, но, возможно, могла бы быть расширена за счет дополнительных авторских ремарок в пользу выбора именно компьютерной томографии высокого разрешения, как ключевого диагностического метода при поражениях дыхательной системы при ювенильном артрите с системным началом.

Из недостатков работы можно выделить технические ошибки при обработке текста, а также орфографические и грамматические неточности, что в целом не нарушает целостность и суть представленного диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Для уточнения понимания работы автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. С учетом фактов представленных в ряде зарубежных литературных источников, хотелось бы получить информацию о том, отмечались ли в ходе исследования автором случаи реакции на препараты ингибитора интерлейкина 1 у пациентов, в анамнезе которых имелись инфузионные реакции на препараты блокатора интерлейкина 6?
2. В рамках программ профилактики автором предлагается профилактика инфекций респираторного тракта у анализируемого контингента больных, однако не уточняется о какой профилактике идет речь, какова могла бы быть схема данной профилактики и в отношении каких инфекций она должна быть направлена в первую очередь?

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Данные результатов, содержание работы, выводы и практические рекомендации, представленные в автореферате, отражают суть диссертационного исследования К.Е. Белозерова.

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором лично был проведён анализ литературных данных, сбор клинической информации о пациентах, составление базы данных и анализа полученных результатов. Автор определил дизайн исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертационного исследования в научной печати**

Результаты диссертационного исследования представлены в виде 11 публикаций, в том числе трёх статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

#### **Заключение о соответствии диссертационного исследования критериям, установленным Положением о присуждении учёных степеней.**

Диссертационное исследование Константина Евгеньевича Белозерова на тему «Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ювенильного артрита с системным началом и поражением дыхательной системы на основании долгосрочного катамнеза» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия» под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Михаила Михайловича Костика, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена задача персонификации диагностики и лечения поражения дыхательной системы и лёгких у пациентов с юношеским артритом с системным началом, имеющая важное значение для повышения эффективности курации пациентов с данной патологией.

По совокупности актуальности, научной новизне, достоверности и объективности исследования, а также сделанных выводов и практической значимости диссертационная работа Константина Евгеньевича Белозерова соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении научных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №824 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от



26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры факультетской педиатрии и кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России от 03 февраля 2025 года протокол №2.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского» Минздрава России,

к.м.н., доцент

(шифр научной специальности 14.01.08 Педиатрия)



Ю.М. Спиваковский

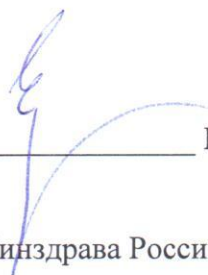
Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского» Минздрава России,

д.м.н., профессор

(шифр научной специальности 14.01.08 Педиатрия)



Ю.В. Черненко

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Адрес организации:

410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Телефон: +7 (8452) 49-33-03

Сайт: www.sgmur.ru

Подписи доцента Спиваковского Ю.М. и профессора Черненко Ю.В. заверяю:

Учёный секретарь Учёного совета

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России,

д.м.н., доцент

05.02.2025 г.



Т.Е. Липатова