

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) Салугиной Светланы Олеговны о диссертационной работе Белозерова Константина Евгеньевича «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

Среди одного из самых частых вариантов ревматической патологии у детей ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) ювенильный артрит с системным началом (сЮА) составляет от 5 до 15%. Это немного, но тяжесть и риски развития различных осложнений у таких пациентов крайне высоки. Характерной особенностью данного варианта является наличие системных и органических проявлений таких как лихорадка, сыпь, серозиты и др., а также развитие прогрессирующего суставного синдрома у части больных. Одним из значимых осложнений сЮА является развитие синдрома активации макрофагов (САМ) как в дебюте, так и в течение болезни. Поражение легких при ревматических заболеваниях (РЗ) у детей является редким проявлением, чаще ассоциируется с системными заболеваниями соединительной ткани, а при суставной патологии в прежние годы ревматологи практически не были с ним знакомы. Однако в последние годы поражению легких при сЮА уделяется достаточно внимания, чему способствует развитие ревматологии в целом и появление таких больных в практике ревматолога. Подробное изучение такого состояния как САМ в ревматологии, который входит в большую группу гематофагоцитарных синдромов (первичных и вторичных), характеризующихся фагоцитированием клеток костного мозга и ретикулярной системы и в свою очередь может способствовать развитию органических нарушений, в том числе интерстициального легочного поражения. Также в последние годы уделяется много внимания выявлению генетически обусловленных заболеваний из группы моногенных аутовоспалительных заболеваний (это также отражено в литературном обзоре), которые протекают под маской сЮА и сопровождаются поражением ткани легких. Детальное изучение характера поражения легочной системы показало разные варианты развития событий, в том числе с формированием интерстициального поражения легких (ИПЛ) и фибротических изменений. Для практикующих специалистов при ведении таких пациентов возникают следующие



трудности: своевременно заподозрить и предотвратить поражение лёгких среди пациентов; выявить клинические и параклинические особенности у пациентов с вовлечением дыхательной системы в процесс системного воспаления; определить, когда поражение дыхательной системы будет протекать остро, с возможностью полного купирования, а когда это будет хронический вариант с формированием фиброза. В настоящее время в мировой литературе существуют активные обсуждения по поводу ассоциации лёгочного поражения при сЮА, как и при болезни Стилла взрослых, являющейся взрослым аналогом данного заболевания. Несмотря на накопленный опыт ведения пациентов с сЮА, пациенты с легочным поражением, которые встречаются все чаще, вызывают большие сложности в курации, имеют риск летального исхода, который, по-прежнему, высокий. Поэтому тема легочного поражения у больных сЮА, персонифицированного подхода к их диагностике и лечению актуальна как для педиатрии в целом, так и для ревматологии в частности.

Научная новизна диссертационного исследования

Впервые произведен анализ большой группы пациентов с сЮА и выделены пациенты с поражением дыхательной системы и без; произведён сравнительный анализ двух групп и впервые выделены предикторы вовлечения респираторной системы в процесс воспаления.

Впервые предложена классификация поражения лёгких на фиброзирующий и нефиброзирующий фенотипы, что критически важно в прогнозе и при последующем наблюдении пациентов. Данная классификация на сегодняшний день не представлена в мировой литературе применительно к системной форме ЮА.

Представлены предикторы вовлечения лёгочной ткани с формированием интерстициальных изменений у пациентов с юношеским артритом с системным дебютом. На основании полученных данных авторами представлены практические рекомендации по формированию групп риска, диагностики и наблюдению пациентов с лёгочным поражением, ассоциированным с системным ювенильным артритом.

Практическая значимость диссертационного исследования

Диссертационное исследование К.Е. Белозерова показало, что интерстициальное поражение лёгких взаимосвязано с вовлечением респираторной системы в дебюте сЮА. Исследование выявляет предикторы как первичного вовлечения дыхательной системы, так и предикторы поражения лёгких. Определены основные клинические проявления у пациентов с лёгочным поражением и исходом в фиброз. Отмечено, что неблагоприятный отдалённый прогноз имеют пациенты с фиброзирующим фенотипом. Все полученные

результаты позволяют выделять среди пациентов с сЮА тех, кто подвержен вовлечению в процесс лёгких.

Достоверность диссертационного исследования

Научные положения, выводы и заключение диссертационного исследования не вызывают сомнений. Поставленные автором цель и задачи выполнены и раскрыты в полном объеме. Достоверность полученных выводов и рекомендаций определена объёмом и качеством выборки пациентов с юношеским артритом с системным началом, распределением их по группам с поражением и без поражения дыхательной системы и с отдельной оценкой лёгочного поражения фиброзирующего и нефиброзирующего фенотипов. Статистическая обработка, глубина и точность проведенного анализа также не вызывают сомнений.

Оценка содержания диссертационного исследования

Диссертационное исследование и его результаты изложены на 131 странице машинописного текста. Структура диссертации включает введение, литературный обзор, описание материалов и методов, результаты, представленные тремя подразделами, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. В рукописи содержится 19 таблиц и 7 рисунков. Литературные источники включают 127 публикаций отечественной и иностранной литературы.

В разделе «Введение» автор приводит описание актуальности диссертационного исследования, его научную новизну, определяет задачи и цель работы. Всего представлено семь задач, не нарушающих логики и единой методологии.

Первая глава «Литературный обзор» содержит современную информацию об этиопатогенезе, клинических проявлениях, классификационных критериях и особенностях поражения кардиопульмонарной системы при сЮА. Также описаны основные подходы к терапии в зависимости от патогенетического механизма. Представлены данные об эпидемиологии заболевания в целом и поражения лёгких. Детально описаны факторы риска поражения дыхательной системы, ассоциированного с юношеским артритом с системным началом.

Во второй главе «Методы и материалы исследования» описаны основные способы получения информации, ее обработки и статистического анализа. В выборку были включены пациенты до 18 лет в период с 2000 по 2022 года для общей когорты и отдельно для группы пациентов с поражением лёгочной ткани. Длительный катамнез и долгосрочное наблюдение позволили проанализировать и сравнить пациентов с лёгочным поражением и

без него, а также пациентов с ИПЛ с исходом в фиброз и без него, оценить факторы вероятности и прогноза. Сформированы критерии включения в исследования и описан дизайн исследования, представленный в виде схемы. Также содержится информация об этической экспертизе.

Полученные данные в ходе диссертационного исследования представлены в главе 3 «Результаты».

Изложение результатов структурировано. Показана частота выявления пациентов с поражением легочной системы среди пациентов с сЮА, которая составляет 25%. В соответствии с целями и задачами выделены и детально проанализированы в сравнительном аспекте группы пациентов с признаками поражения дыхательной системы и без него, имеющие легочное поражение (почти половина пациентов) с исходом в фиброз и без него. Показано, что наиболее тяжелые формы фиброзирующего фенотипа лёгочного поражения наблюдаются у пациентов мужского пола, с тяжелым течением в дебюте заболевания, с атипичной сыпью на введение биологического болезнь-модифицирующего противоревматического препарата, с инфузионной реакцией на введение ингибитора интерлейкина 6 - тоцилизумаба, с абсолютной (≥ 120 клеток/мкл) и относительной ($\geq 10\%$) эозинофилией и с синдромом активации макрофагов согласно критериям EULAR/ACR/PRINTO 2016 года. САМ в результатах исследования было уделено достаточно внимания. И все пациенты с исходом в фиброз имели проявления САМ. Определены предикторы вовлечения дыхательной системы и доказано, что пациенты с фиброзирующим фенотипом лёгочного поражения имеют менее благоприятный прогноз. Не совсем понятно, для чего проводилось сравнение соответствия критериям сЮА и БСВ в группах, что было представлено в небольшом фрагменте работы, поскольку в задачах это не отражено и в выводах и практических рекомендациях не присутствует.

В работе приведены клинические примеры, которые представляют интерес для клиницистов. Однако, для большей визуализации можно было бы добавить изображения снимков компьютерной томографии высокого разрешения у пациентов с лёгочным поражением, это, несомненно, украсило бы диссертацию.

Глава «Обсуждение» содержит анализ полученных данных в сопоставлении с уже известными ранее исследованиями. Данная часть диссертационного исследования написана понятным языком, с использованием корректных терминов и интересным стилем изложения материала.

По итогу работы сформулированы выводы и практические рекомендации, определяющие персонифицированный подход к диагностике и лечению пациентов с

поражением дыхательной системы при сЮА, что согласуется с названием работы и поставленными задачами.

Достоинством работы является создание персонализированного подхода к пациентам с сЮА и поражением дыхательной системы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Уточнения требуют следующие вопросы:

1. Отмечались ли поражения лёгочной ткани у пациентов без синдрома активации макрофагов? Поскольку все пациенты с ИЗЛ (особенно с фиброзирующим типом) имели признаки САМ, не следует ли считать поражение легочной ткани при сЮА отражением осложненного течения САМ, а не проявлением или осложнением самого сЮА, тем более что часть пациентов без явного САМ могли иметь его субклиническое течение.
2. Не было ли среди Ваших больных тех, у кого можно было бы исключать моногенное АВЗ с поражением легких (например, SAVI и др.), протекающее под маской сЮА, не проводилось ли кому-то генетического исследования?
3. С учетом высокой частоты реакции на тоцилизумаб и переключения их на ИЛ-1 ингибиторы у больных с фиброзирующим фенотипом поражения легких и сЮА не следует ли у больных с факторами риска сразу начинать лечение с ИЛ-1 ингибиторов?

Значимость полученных результатов для науки и практики

По теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, из которых три (3) статьи входят в базу данных Scopus. Среди полнотекстовых статей шесть (6) опубликованы на английском языке, включая 3 статьи в журналах, относящихся ко второму квартилю (Q2), и 3 статьи в журналах, относящихся к первому квартилю (Q1) базы данных Scopus. Также результаты данного исследования используются в лечебном процессе педиатрического отделения №3 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, в учебном процессе кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Заключение о соответствии диссертации критериям

Основываясь на вышеизложенном можно сделать вывод, что диссертационная работа 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» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Костика Михаила Михайловича, является квалификационным научным трудом, решающим актуальную задачу по диагностике и терапевтическим подходам к пациентам с юношеским артритом с системным началом и поражением дыхательной системы.

По своей научной новизне, практической ценности и актуальности диссертационное исследование К.Е. Белозерова «Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ювенильного артрита с системным началом и поражением дыхательной системы на основании долгосрочного катамнеза» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №824 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата медицинских наук, а сам автор, К.Е. Белозеров, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой),

Салугина Светлана Олеговна


11.02.2025 (подпись)

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой).

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А.

Телефон: +7 (495) 109-29-10.

Электронная почта: sokrat@iramn.ru

Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://rheumatolog.su>

