

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский Государственный
педиатрический медицинский
университет» Минздрава России доктор
медицинских наук, профессор



Р.А. Насыров

« 13 » марта 2017г.

ОТЗЫВ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Ломакиной Ольги Леонидовне ««Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» - эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 — «Педиатрия».

Актуальность темы

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения. Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) – это наиболее тяжелый вариант ювенильных артритов и характеризуется наличием и персистированием системным проявлений и прогрессирующим течением хронического артрита. У половины пациентов рецидивирует хронический полиартрит, прогрессирует костно-хрящевая деструкция суставов и развивается тяжелая функциональная недостаточность. Одним из самых тяжелых и жизнеугрожающих осложнений сЮИА, является синдром

макрофагальной активации, который по некоторым данным (A.Grom, 2006) встречается у 10-15% детей с данным вариантом ювенильного артрита. Особой заслугой автора исследования является проведенный анализ широкого спектра противоревматических препаратов, используемых в реальной клинической практике лечения сЮИА: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВН), глюкокортикоиды, иммунодепрессанты. Регистр позволил проанализировать частоту назначения того или иного препарата, тенденции развития лекарственной терапии в клинической практике, оценить реальные сроки постановки правильного диагноза и направления больных к ревматологу.

Существующие в мире регистры пациентов с сЮИА ставили перед собой лишь узко специфические вопросы для изучения и последующего анализа: оценка эффективности и безопасности терапии генно-инженерными (ГИБП) или частоту использования и эффективность иммуносупрессивной терапии. Задачей Общероссийского регистра пациентов с сЮИА является не только оценка эффективности и безопасности ГИБП, а также анализ особенностей противоревматической терапии, а изучение особенностей течения заболевания и оказание медицинской помощи. Именно от своевременно проведенного обследования, установления диагноза и назначения адекватной терапии специалистом ревматологом зависит прогноз пациентов с сЮИА, а в конечном итоге течение и исход заболевания.

Научная новизна работы

Проведено, без преувеличения, уникальное для педиатрической ревматологии длительное исследование по клиническим, эпидемиологическим особенностям течения системного ювенильного идиопатического артрита, оценка лекарственной терапии у 384 пациентов с сЮИА

Доказано, что внедрение в детскую ревматологическую практику

эффективной базы данных Общероссийского регистра обеспечить своевременного проведения обследования, установления диагноза и назначения адекватной противоревматической терапии в специализированном ревматологическом отделении, а также наблюдения детей на всем протяжении болезни

Установлено, большинство детей с системным ЮИА (57,7%) зарегистрированы в Центральном и Приволжском Федеральных округах, наименьшее число - в Дальневосточном и Северо-Западном округах; гендерные различия в частоте системного ЮИА отсутствовали ($p=0,000$); у 90% детей на момент включения в регистр был диагностирован «поздний» ЮИА длительностью более 2-х лет (Me 6,0 лет); наследственная предрасположенность и триггерные факторы не выявлялись у 90 и 60% пациентов, соответственно; у одной трети детей с ЮИА манифестировал после бактериальной или вирусной инфекции;

- для системного ЮИА характерен острый дебют в возрасте до 5 лет у двух третей пациентов, с опасными для жизни системными проявлениями: фебрильной лихорадкой - у всех детей, типовой пятнистой сыпью и гепато-и/или спленомегалией - у половины и 40%, соответственно, лимфаденопатией - у одной трети, серозитом - у 15%, отсутствием суставного синдрома, что затрудняет верификацию диагноза на ранних стадиях болезни, - у 55,5% детей.

Впервые в Российской Федерации по данным регистра проведен анализ реального состояния медицинской помощи детям с системным ЮИА. Установлено что:

- подавляющее большинство (85%) пациентов после манифестации признаков системного ЮИА госпитализировались в непрофильные отделения городских, областных, краевых больниц, не специализирующихся на диагностике и лечении ревматических болезней у детей; из них половина - в педиатрические, более одной трети - в инфекционные, а также

дерматологические, хирургические и онкологические отделения; в кардиологические и ревматологические отделения госпитализировались лишь 13% и 2% пациентов, соответственно;

- диагноз системного ЮИА у большинства пациентов устанавливался в поздние сроки – через $2 \pm 15,5$ мес после манифестации первых симптомов заболевания. В течение двух недель после дебюта системный артрит заподозрен лишь у одной трети детей.

- пациенты с системным ЮИА, направлялись в специализированные ревматологические отделения федеральных и региональных центров в поздние сроки, как от дебюта заболевания (в среднем через 8,0 мес), так и верификации диагноза (в среднем через 3,0 мес). В течение первых пяти месяцев после манифестации и установления диагноза в федеральные и региональные центры госпитализировались 41% и 57%; в сроки от 6 мес и позднее – 59% и 43% пациентов, соответственно.

Впервые, с учетом данных Общероссийского регистра, проанализирована лекарственная терапия у детей до и после верификации диагноза системного ЮИА. Установлено, что:

- до верификации диагноза 98,9% детей необоснованно назначались антибиотики ($3,8 \pm 0,5$ на 1 больного), включая антибиотики резерва; при этом 20% пациентов проводились внутривенные инфузии иммуноглобулина человека нормального, 1,6% – плазмаферез; несмотря на неустановленный диагноз 70% пациентов назначались глюкокортикоиды, из них пульс-терапия мега-дозами метилпреднизолона – 62%, перорально – 46%, внутривенно и перорально – 40% детей;

- после верификации диагноза неоправданно длительно применялись НПВП и ГК (≥ 5 и 3 лет, соответственно); несмотря на регистрацию в 2009 и 2014 гг. двух ГИБП по показанию системный ЮИА, весь период анализа в качестве препарата первого выбора назначались ГК (1855 раз у 86% пациентов); иммунодепрессанты применялись у 89% пациентов, из них у

91% - метотрексат; у 76% - не включенный в клинические рекомендации по лечению сЮИА циклоспорин; первый иммунодепрессант и ГИБП назначались в поздние сроки после дебюта сЮИА – в среднем через 3,3 и 35 мес, соответственно; из ГИБП наиболее часто назначался тоцилизумаб; один ГИБП применялся у двух третей, от 2 до 5 - у одной трети больных.

Впервые в Российской Федерации на основании регистра проведен многолетний (2002-2015 гг.) сравнительный анализ медицинской помощи детям с системным ювенильным идиопатическим артритом. Установлено, что:

- за период с 2002 по 2015 гг. значительно улучшилась медицинская помощь детям с сЮИА. Об этом свидетельствует установление диагноза в более ранние сроки (через 26,0 и 4,0 мес) после манифестации сЮИА; направление детей в федеральные и региональные центры значительно быстрее как после дебюта заболевания (через 75 и 3,3 мес), так и верификации диагноза (через 81 и 0,5 мес); уменьшение длительности применения НПВП (81,5 и 1,0 мес) и ГК (14 и 3,5 мес); сокращение периода принятия решения о назначении первого иммунодепрессанта (через 21 и 1,0 мес) и ГИБП (через 67 и 1,0 мес) после манифестации сЮИА; увеличение частоты применения ГИБП – 8 и 447 назначений у 0,8% и 68% пациентов, в 2002 и 2015 гг., соответственно.

Значимость работы для развития педиатрии

Разработана карта для электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом».

На основе электронной базы данных «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» проведен мониторинг заболевания и медицинской помощи детям с системным ЮИА в течение 13 лет (2002-2015 гг.) в реальной клинической практике.

Выявлены особенности системного ЮИА у исследованной когорты пациентов, которые включают: отсутствие гендерных отличий в частоте

сЮИА, наследственной предрасположенности и триггерных факторов у 90 и 60% пациентов; острый дебют в возрасте до 5 лет у двух третей детей, с опасными для жизни системными проявлениями у всех больных и отсутствием артрита более чем у половины пациентов, что затрудняет установление диагноза на ранних стадиях болезни.

Мониторинг медицинской помощи детям с сЮИА выявил, что 85% пациентов после дебюта заболевания, как правило, госпитализировались в неспециализированные ревматологические стационары; верификация диагноза и направление более половины детей в ревматологические отделения федеральных и региональных центров осуществлялись в поздние сроки.

Проанализирована лекарственная терапия у пациентов, включенных в регистр до и после верификации диагноза. Установлено, что до верификации диагноза практически у всех детей необоснованно применялись антибиотики, у двух третей - глюкокортикоиды, у 20% иммуноглобулин человека нормальный; после верификации диагноза – неоправданно длительное время применялись НПВП и ГК; иммунодепрессанты и ГИБП назначались в поздние сроки как после дебюта сЮИА, так и верификации диагноза; для лечения детей применялись иммунодепрессанты, не включенные в клинические рекомендации по лечению системного ЮИА (циклоспорин, сульфасалазин, циклофосфамид).

На основе регистра впервые проведен многолетний (с 2002 по 2015 гг.) анализ медицинской помощи детям с сЮИА. Выявлено, что за анализируемый период значительно улучшилось качество медицинской помощи детям с сЮИА. В 2015 г. диагноз стал устанавливаться достоверно быстрее; существенно сократилась длительность применения НПВП и ГК; пациенты направлялись в ревматологические отделения федеральных и региональных центров, а иммунодепрессанты и ГИБП назначались в более ранние сроки как после дебюта сЮИА, так и верификации диагноза, соответственно;

значительно увеличилась частота назначения ГИБП.

Достоверность полученных результатов

Работа написана по общепринятому плану. Диссертация включает 111 страницы основного машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объёма и методов исследования, 3-ти глав с описанием собственных наблюдений, клинических примеров, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 22 рисунками.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы основан на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования и содержит современные представления об особенностях патогенеза ювенильного идиопатического артрита, основных направлениях его терапии и все иностранные регистры. В главе материалы и методы исследования представлена общая характеристика изучаемых групп пациентов и принципы исследования. Анализ результатов собственных исследований проведен корректно, сформулированные основные положения диссертации не вызывают возражений. Выводы диссертации представляют собой решение поставленных задач и логично вытекают из полученных результатов. Представлены рекомендации для практического здравоохранения.

Работа выполнена поэтапно, на достаточном клиническом материале. Работа выполнялась на базах Федерального Государственного Автономного Учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России в специализированном ревматологическом отделении, Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в детском отделении, Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Государственного Бюджетного Учреждения здравоохранения Морозовской детской городской

клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы в отделении пульмонологии и кардиоревматологии, Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения "Центральная детская клиническая больница Федерального Медико-биологического агентства" в специализированном ревматологическом отделении.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах исследования, непосредственном участии в получении исходных данных (сбор первичного материала, непосредственное ведение больных), в апробации результатов исследования, в обработке и интерпретации данных, в подготовке публикаций по выполненной работе.

Достоверность работы обеспечивается достаточным количеством клинических исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Принципиальных замечаний по работе нет. В плане дискуссии возникли следующие вопросы:

1. Какая наблюдалась частота осложнений в виде синдрома макрофагальной активации у детей с сЮИА, вошедших в регистр?
2. Чем объясняется различная частота распространенности сЮИА в различных регионах Российской Федерации?

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 4 публикациях, в том числе 4-х статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов кандидатских диссертаций.

Основные положения и результаты исследования доложены на XVIII и XIX Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» -2015 и 2016 гг.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Детей с сЮИА сразу после верификации диагноза рекомендуется включать в Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом для проведения мониторинга заболевания и медицинской помощи от момента дебюта болезни и установления диагноза в течение длительного времени в реальной клинической практике.

Заключение

Диссертационная работа Ломакиной Ольги Леонидовны «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» - эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи», выполненная под руководством профессора, член-корр. РАН Е.И. Алексеевой является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии научной задачи по разработке нового инструмента мониторинга и оценки эффективности лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ломакина Ольга Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – «Педиатрия»

Отзыв на диссертацию Ломакиной О.Л. обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии имени профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 21 февраля 2017 г., протокол №4.

Заведующий кафедрой педиатрии
имени профессора И.М. Воронцова
ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России, доктора
медицинских наук, профессор



Г.А. Новик

Адрес: Россия, г. Санкт-Петербург, 194100, Литовская ул. 2,
телефон +7 (812)295-06-46, факс +7 (812)295-40-85, E-mail: spb@gpma.ru

Личную подпись д.м.н., профессора Г.А. Новика заверяю:



15 03 2017