

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Малиевского Виктора Артуровича на диссертационную работу Криулина Ивана Алексеевича «Вторичный гемофагоцитарный синдром у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: особенности течения, диагностика, лечение и прогноз», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия.

### Актуальность темы диссертации

Системный артрит является наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным вариантом ювенильного идиопатического артрита. Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) является одной из масштабных целей профессионального ревматологического сообщества, поскольку является жизнеугрожающим осложнением многих ревматических заболеваний, в частности сЮИА, и при отсутствии мультидисциплинарного подхода и своевременного начала терапии может стать причиной фатального исхода. Изучение этиопатогенетических, молекулярно-генетических, клинико-лабораторных особенностей, способов диагностики, лечения и предотвращения развития данного состояния является серьезной научной проблемой педиатрии и ревматологии.

Исследователи активно занимаются изучением данного патологического состояния, однако данные, опубликованные в открытых источниках, зачастую не содержат информацию о пациентах детского возраста, а результаты исследований получены на малых группах пациентов.

Нюансы диагностики и лечения вГФС у пациентов с сЮИА – одна из острейших проблем практикующих педиатров, ревматологов и врачей других специальностей. Применяемые в настоящее время диагностические критерии не всегда позволяют установить вГФС на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а существующие протоколы лечения ГФС включают применение препаратов, вызывающих тяжелые побочные эффекты. Несмотря на то, что возможность развития вГФС на фоне терапии ГИБП является неоспоримым фактором, вопрос остается недостаточно изученным. В протоколах также отсутствует четкая терапевтическая тактика ведения пациентов, получавших ГИБП на момент развития вГФС.

В Российской Федерации имеются единичные исследования, посвященные особенностям вГФС у пациентов с сЮИА и разработке терапевтической тактики ведения этих пациентов.

Учитывая вышеуказанную информацию, работа И.А. Криулина является уникальным, впервые проведенным исследованием в педиатрии по данному направлению. Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений.

Практическая значимость темы также не вызывает сомнений. Определение особенностей клинической и лабораторной картины вГФС у пациентов, получавших и не получавших ГИБП для лечения сЮИА, разработка ранних маркеров развития вГФС, а также применение персонализированного терапевтического алгоритма позволят повысить обнаружение данного состояния на ранних сроках его развития, а разработанные схемы лечения – значительно снизить летальность таких пациентов.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов и результатов диссертации**

Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования. Методы исследования современны и информативны. В

исследование включено 400 пациентов с сЮИА, что делает данное исследование уникальным. Достаточный объём и репрезентативность выборки, распределение по группам и способы статистической обработки материала, тщательность и глубина проведённого анализа полученных результатов позволяют считать выводы и практические рекомендации достоверными.

В ходе исследования впервые в Российской Федерации разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения вГФС у пациентов с сЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, наибольшей эффективности терапевтических схем, применявшихся в исследовании и фонового применения генно-инженерных биологических препаратов.

Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов медицинской статистики, что позволило провести подробный анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, различных схем лечения вГФС и разработать прогностическую модель с использованием метода многофакторного регрессионного анализа и персонифицированный алгоритм ведения таких пациентов, служащий основой формирования тактики ведения пациентов с вГФС на фоне сЮИА вне зависимости от предшествующего лечения ГИБП, что соответствует методологии выполнения аналогичных исследований в мировой практике.

Основные научные положения, выводы и рекомендации исследования И.А. Криулина используются в научной и клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») 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).

Основные положения проведенного исследования представлены в 7 научных работах, в том числе в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендации**

Для решения поставленных задач И.А. Криулиным проведен анализ данных зарубежной литературы, посвященной клинико-лабораторной картине, лечению и прогнозированию развития вГФС.

Установлена частота вторичного ГФС как в общей когорте пациентов с системным ЮИА, так и у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов, определены его триггерные факторы.

Впервые разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и лечения вГФС у пациентов с сЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, фонового применения генно-инженерных биологических препаратов.

Также установлено, что терапия сЮИА генно-инженерными биологическими препаратами изменяет картину вГФС, делает ее менее выраженной, что требует особого подхода к его диагностике в этой группе пациентов.

Статистически определено, что наиболее эффективная схема терапии вГФС является комбинация внутривенных и пероральных глюкокортикостероидов, циклоспорина А и внутривенного иммуноглобулина человека нормального.

Методом многофакторной логистической регрессии разработана прогностическая модель, которая позволяет заподозрить развитие вГФС у

пациентов с сЮИА на начальных стадиях вне зависимости от терапии основного заболевания ГИБП.

### **Практическая значимость работы**

Разработанные на основе данных о триггерных факторах вГФС, особенностях течения, клинических и лабораторных проявлений, терапевтического ответа на различные схемы лечения, ранних маркеров развития вГФС персонализированные алгоритмы диагностики и лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов на ранних стадиях системного ЮИА, до развития полиорганной недостаточности и необратимых изменений органов и систем позволяют существенно улучшить результаты лечения, в частности снизить смертность от данного состояния.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертационная работа написана по общепринятому плану, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением полученных результатов и алгоритмом терапии, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и клинических примеров. Работа изложена на 195 страницах машинописного текста, написана грамотным научным языком с использованием соответствующей терминологии, проиллюстрирована 27 таблицами и 24 рисунками. Список литературы представлен 101 источником, из которых 98 источников опубликованы в зарубежных изданиях.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулирована цель, логично определены вытекающие из нее задачи исследования, описана научная новизна полученных результатов.

В обзоре литературы представлены современные данные, посвящённые клинико-лабораторным особенностям вГФС у пациентов с сЮИА, особенностям пациентов, получающих ГИБП, предикторам и ранним

маркерам развития вГФС. Показано, что комплексные исследования, посвященные разработке прогностической модели и персонализированного алгоритма диагностики и лечения вторичного ГФС с учетом триггерных факторов, особенностей течения, клинических и лабораторных показателей, ответа на различные схемы терапии у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА ранее не проводились.

В главе, посвященной материалам и методам, подробно описаны критерии включения/невключения пациентов в исследования, представлены клинические и лабораторные проявления вГФС, которые были оценены у пациентов с сЮИА, а также описаны критерии эффективности лечения.

В главе 3 представлены основные результаты диссертационной работы. Проведена характеристика исследуемой когорты пациентов с сЮИА, рассчитана частота развития вГФС в рамках диссертационного исследования. В подглаве 3.3 проведен анализ провоцирующих факторов вГФС, среди которых в 42% случаях инфекционный фактор, а в 58% - активность основного заболевания. В подглаве 3.4 и 3.5 описаны клинические и лабораторные проявления вГФС как у пациентов общей группы, так и в подгруппах «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов. Выявлена также статистически значимая разница в клинико-лабораторных проявлениях вГФС в вышеуказанных подгруппах. В подглаве 3.6-3.7 подробно описаны все схемы лечения в ГФС, применявшиеся у пациентов с сЮИА в исследовании, определены из них наиболее эффективные и проведена оценка безрецидивного дожития всех пациентов в зависимости от выбранной схемы терапии. В подглаве 3.8 представлены ранние маркеры развития вГФС, вычисленные методом многофакторного логистического регрессионного анализа.

На основании результатов исследования И.А. Криулиным был разработан алгоритм диагностики и лечения вторичного ГФС у пациентов с сЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, наибольшей эффективности терапевтических схем,

применявшихся в исследовании, и фонового применения генно-инженерных биологических препаратов. Алгоритм представлен в главе 3.9 диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям.

В процессе рецензирования диссертации возник ряд уточняющих вопросов:

1. Как Вы можете интерпретировать длительность предшествующей терапии ГИБП в группе «биологически не наивных» (медиана 34 мес)? Можно ли трактовать развитие ВГФС как следствие вторичной неэффективности терапии ГИБП?
2. Имелись ли у пациентов с идентифицированными инфекционными триггерами клинические проявления соответствующих инфекций?
3. Насколько корректно применение диагностических критериев ВГФС PRINTO у «биологически не наивных» пациентов?

#### **Соответствие содержания автореферата выводам диссертации**

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК.

#### **Заключение**

Диссертационная работа И.А. Криулина «Вторичный гемофагоцитарный синдром у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: особенности течения, диагностика, лечение и прогноз» выполненная под руководством д.м.н., проф., член.-корр. РАН Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в области педиатрии и детской ревматологии по совершенствованию диагностики и лечения

тяжелых форм системного ювенильного идиопатического артрита. Работа 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 автор Криулин Иван Алексеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (научные специальности: 14.00.39 – ревматология, 14.00.09 – педиатрия), профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Малиевский Виктор Артурович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

www.bashgmu.ru

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

«09» июня 2023 г.

