

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 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

Работа посвящена важнейшей проблеме для практикующих педиатров и ревматологов – вторичному гемофагоцитарному синдрому (ГФС). Именно это жизнеугрожающее осложнение нередко развивается у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА). Несмотря на большое количество современных иммуносупрессивных препаратов, вторичный ГФС остается по-прежнему тяжелым осложнением сЮИА с крайне высокой летальностью. Существующие в мире протоколы лечения ГФС имеют массу недостатков, таких как использование токсичных препаратов в высоких дозировках (этопозид, метотрексат) и глюкокортикостероидных гормонов, которые имеют множественные побочные эффекты.

В ряде исследований было показано, что применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) блокаторов ИЛ-1 позволяет эффективно купировать вторичный ГФС и даже предотвращать его. Существуют ограниченные данные мировой литературы, в которых упоминается о наличии вторичного ГФС у пациентов с сЮИА, получающих ГИБП. В настоящее время персонализированный терапевтический подход к таким пациентам отсутствует.

Практикующих врачей, которые занимаются терапией пациентов с сЮИА, всегда волнует вопрос превентивности вторичного ГФС. В мире существуют исследования, проведенные на небольших когортах пациентов, в которых указываются ранние клинические маркеры развития вторичного ГФС.

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

Таким образом, работа И.А. Криулина является новаторским исследованием в отечественной педиатрии по данному направлению.

Важность темы, выбранной диссертантом для выполнения исследования, не подлежит сомнению. Определение особенностей клинической и лабораторной картины вторичного ГФС у пациентов получавших и не получавших ГИБП для лечения сЮИА, разработка ранних маркеров развития ГФС, а также персонализированного терапевтического алгоритма позволит значительно снизить летальность таких пациентов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного И.А. Криулиным исследования соответствуют поставленной диссертантом цели. В ходе исследования разработан персонализированный 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. Корректное применение современных методов статистической обработки данных позволило автору диссертационной работы провести детальный анализ демографических, клинических и лабораторных показателей, различных схем лечения ГФС и разработать тактику ведения пациентов с вторичным ГФС 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 5 статей 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. Криулин провел анализ международных и отечественных исследований, посвященных клинико-лабораторной картине, лечению и прогнозированию развития вторичного ГФС. Выявлено, что отсутствуют данные о комплексных исследованиях, посвященных разработке прогностической модели и персонифицированного 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.

И.А. Криулиным впервые разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения вторичного ГФС у пациентов с сЮИА с учетом триггерных факторов, особенностей течения, ранних маркеров развития, наибольшей эффективности терапевтических схем, примененных в исследовании, и фонового получения генно-инженерных биологических препаратов.

В ходе проведенного исследования И.А. Криулиным выявлены триггерные факторы развития вторичного ГФС (активность основного заболевания, вирусные и бактериальные инфекции), рассчитана частота вторичного ГФС в общей когорте пациентов с сЮИА.

По результатам диссертационного исследования И.А. Криулина выявлено, что терапия сЮИА ГИБП маскирует проявления вторичного ГФС. У пациентов, получавших терапию ГИБП до развития вторичного ГФС, клинические маркеры (сыпь, лимфаденопатия, миалгия) выявляются реже, а изменения лабораторных показателей (концентрация ферритина, СРБ, альбумина, хлоридов сыворотки крови, показатель СОЭ, уровень гемоглобина, число эритроцитов крови) менее выражены, чем у «биологически наивных» пациентов, за исключением числа тромбоцитов крови, которое значимо ниже, и активности ЛДГ сыворотки крови, которая существенно выше у пациентов, получающих ГИБП для лечения сЮИА.

Исследование наиболее эффективной схемы терапии вторичного ГФС в рамках диссертационной работы показало, что наиболее эффективная схема

терапии вторичного ГФС вне зависимости от фонового применения ГИБП включает внутривенные, пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), циклоsporин и внутривенный иммуноглобулин человека нормальный. Именно эта схема терапии позволила пациентам достичь критериев ответа на терапию и неактивной стадии ГФС в наиболее короткие сроки.

Также в ходе работы методом многофакторной логистической регрессии разработана прогностическая модель, которая с вероятностью 95,6% и специфичностью 98% позволяет заподозрить развитие вторичного ГФС на начальных стадиях у пациентов с сЮИА вне зависимости от фоновой терапии основного заболевания ГИБП.

Результаты проведенного И.А. Криулиным диссертационного исследования рекомендуются к широкому использованию в условиях практического здравоохранения врачами педиатрами, ревматологами.

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

Диссертация И.А. Криулина написана по общепринятому плану, изложена на 195 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 101 источником, из которых 98 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 27 таблиц и 24 рисунков.

Во введении обоснована актуальность, сформулирована цель и логично определены вытекающие из нее задачи исследования. Обзор литературы представлен критическим анализом преимущественно зарубежных публикаций и написан хорошим литературным языком. Изложение автором материала свидетельствует о глубоких знаниях изученной проблемы.

В главе «Материалы и методы» четко описан протокол исследования, сформулированы критерии включения и исключения пациентов, методика анализа данных. Используемые в диссертации методы обоснованы и отвечают поставленным задачам. Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала: в исследование включены данные 400 историй болезни пациентов с сЮИА, 100 из которых с вторичным ГФС.

В главе «Результаты исследования» полно и логично изложены полученные данные, в том числе отражены особенности течения вторичного ГФС у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с сЮИА и эффективность примененных схем терапии вторичного ГФС, включавших различные ГИБП, представлена прогностическая модель и

ранние маркеры развития вторичного ГФС, позволяющие сделать заключение о выполнении поставленных задач в ходе выполнения работы. Основные результаты диссертационного исследования подробно иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

Особую ценность представляет глава «Клинические примеры», в которой И.А. Криулин приводит собственные клинические наблюдения, свидетельствующие о трудностях диагностики, клиническом течении и дифференцированном выборе лечебной тактики при развитии вторичного ГФС у пациентов с системным ЮИА. В заключении содержится подробный анализ полученных результатов, проводится сравнение с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Современная статистическая обработка результатов исследования позволили диссертанту И.А. Криулину обеспечить его достоверность. Статистический анализ данных проведен при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 26.0 (IBM, США) и пакета программ R-Studio (Free Software Foundation Inc., США). Описание результатов исследования представлено в виде абсолютных значений и процентных долей. Для переменных, имевших нормальное распределение, описательная статистика отображалась в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений. В случаях отсутствия нормального распределения, в описательной статистике использовались медиана, перцентили и максимальные и минимальные значения. Различия между группами наблюдения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки эффективности терапии изучена длительность безрецидивного периода после достижения неактивной стадии ГФС с построением кривой дожития Каплана-Мейера. Для определения ранних маркеров развития вторичного ГФС у пациентов с сЮИА был использован метод множественного логистического регрессионного анализа. Интерпретация параметров прогностической модели производилась на основе величины отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Чувствительность и специфичность предикторов оценивались при помощи анализа ROC-кривых.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют очевидную научную новизну и практическую ценность.

Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

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

Учитывая интерес, вызванный работой, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1) Сравнивали ли Вы полученную в исследовании частоту развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом с аналогичными данными международных регистров? И если отличия были, то с чем Вы это связываете?

2) Как Вы считаете, насколько терапия генно-инженерными биологическими препаратами является безопасной в плане риска развития вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом?

3) Если у пациента, получающего генно-инженерную биологическую терапию, имеются ранние маркеры развития вторичного гемофагоцитарного синдрома, то какова тактика в отношении такого пациента в вопросе генно-инженерной биологической терапии: необходима ли смена препарата?

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., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – разработан и внедрен 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. Персонализированный алгоритм в качестве стартовой терапевтической схемы у пациентов без жизнеугрожающих проявлений включает комбинацию внутривенных ГКС, циклоспорина и внутривенного иммуноглобулина человека нормального, у пациентов с жизнеугрожающими проявлениями вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА к стартовой схеме добавляются пероральные ГКС; проведение контроля достижения ответа на терапию через 3-5 суток у «биологически наивных» и через 24-48 часа у «биологически не наивных» пациентов;

эскалацию терапии путем дополнительного назначения ГКС перорально и ГИБП (ингибитора ИЛ-1; моноклональных антител к CD20+В лимфоцитам) при недостижении критериев ответа на терапию. Диссертация полностью соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 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 по специальности «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,
Ушаковой С.А. заверяю:

Ученый секретарь, к.м.н. Светлана Владимировна Платицына



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

«16» июня 2023 г.