

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ



ОТЗЫВ

ведущей организации - федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации 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

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) – жизнеугрожающее осложнение системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА), гипервоспалительный ответ с развитием множества клинико-лабораторных проявлений, таких как лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, гиперферритинемия, трехростковая цитопения, печеночная дисфункция и др.

Частота развития вГФС с развернутой клинической картиной и выраженными изменениями лабораторных показателей у пациентов с сЮИА

составляет 10-25% от всех случаев вГФС при сЮИА, еще у 40% пациентов с сЮИА вГФС протекает латентно.

Мировое профессиональное сообщество активно занимается изучением данной темы, уделяя внимание различным ее аспектам, в частности поиску этиологических, молекулярно-генетических и патогенетических основ развития данного состояния, а также изучению клинико-лабораторных особенностей вГФС у различных групп пациентов, в том числе получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для лечения сЮИА, валидации существующих диагностических критериев и поиску новых, более специфичных подходов к их разработке.

Однако существующие данные получены на малых группах пациентов и зачастую эти когорты представлены старшей возрастной группой и не включают пациентов детского возраста. Особенности течения вГФС у детей с сЮИА на фоне терапии ГИБП на сегодняшний день крайне мало изучены, а применяемые в настоящее время диагностические критерии не всегда позволяют установить вГФС на ранних стадиях, особенно у пациентов, получающих ГИБП.

Изучение особенностей лечения и прогноза вГФС представляет высокую научно-практическую ценность для профессионального сообщества педиатров и ревматологов, ввиду того что существующие в мире протоколы лечения вГФС имеют массу недостатков, и в них отсутствует персонализированный подход к пациентам с сЮИА.

В ряде исследований было продемонстрировано, что применение ГИБП блокаторов ИЛ-1 позволяет эффективно купировать вГФС и даже предотвращать его, однако несмотря на многообразие подходов, в настоящее время не разработан персонализированный алгоритм лечения пациентов с сЮИА, а поиск способов предотвращения развития данного состояния, в частности с помощью определения маркеров раннего развития является несомненной областью интереса практикующих врачей.

Обобщая вышеизложенное, проведенное Криулиным И.А. диссертационное исследование представляется актуальным и имеет научную и практическую целесообразность.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

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.

Установлено, что персонифицированный алгоритм позволяет на ранних стадиях выявить вГФС – жизнеугрожающее осложнение сЮИА, – до развития полиорганной недостаточности инициировать назначение иммуносупрессивной терапии, купировать вГФС более чем у 95% пациентов с сЮИА и значительно (до 3%) снизить летальность по сравнению с данными мировой детской ревматологической практики (8-20%).

Выявлено, что триггерным фактором вГФС в 60% случаев является активность сЮИА, которая в 40% сочетается с инфекционными агентами: более чем в одной трети случаев – с вирусами из семейства Herpesviridae (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа, вирус герпеса 1 и 2 типа), реже (8%) – с генерализованной бактериальной инфекцией (сепсис).

Определена частота вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА, которая составляет 25% (частота случаев 28,5%), при этом вГФС наблюдался у всех 83 (100%) «биологически наивных» пациентов, более чем у 80% из них в дебюте заболевания, и лишь у 17/317 (5,4%) «биологически не наивных»: более чем у двух третей в условиях лечения – канакинумабом, около четверти – тоцилизумабом, у 10% – этанерцептом и адалимумабом.

Доказано, что терапия сЮИА генно-инженерными биологическими препаратами маскирует проявления вГФС: в «биологически не наивных» случаях 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 в «биологически наивных», за исключением числа тромбоцитов крови, которое значительно ниже, и активности ЛДГ сыворотки крови, которая существенно выше у пациентов, получающих ГИБП для лечения сЮИА.

Установлено, что наиболее эффективная схема терапии вГФС, вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА, включает внутривенные, пероральные глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин А и внутривенный иммуноглобулин человека нормальный; в условиях ее применения в наиболее короткие сроки достигаются критерии ответа на терапию, неактивной стадии вГФС и достоверное снижение ключевого маркера вГФС – сывороточной концентрации ферритина.

Выявлено, что у «биологически наивных» пациентов при применении схемы терапии, включающей внутривенные и пероральные ГКС, внутривенный иммуноглобулин человека нормальный и циклоспорин А в достоверно более короткие сроки статистически значимо снижается концентрация ферритина в сыворотке крови, в >1,5 раза быстрее достигаются критерии ответа на терапию и неактивной стадии вГФС, регистрируется меньшая частота развития реактивации вГФС при снижении дозы/отмене внутривенных ГКС, чем у «биологически не наивных», что, вероятно, связано с более выраженными клиническими проявлениями, высоким уровнем лабораторных маркеров вГФС и, соответственно, более ранним началом иммуносупрессивной терапии.

Установлено, что доля и длительность цензурированных случаев безрецидивного дожития в течение 36 мес. наблюдения в общей когорте пациентов с системным ЮИА составили 88% и 32 мес. соответственно, при

этом у «биологически наивных» – достоверно больше (99% и 35,5 мес. соответственно), чем у «биологически не наивных (59% и ~22 мес.), наименьшие (40% и ~17 мес.) у пациентов, у которых вторичный ГФС развился в условиях лечения сЮИА канакинумабом.

Доказано, что прогностическая модель, разработанная методом многофакторного регрессионного анализа, при наличии ранних маркеров, включающих лимфаденопатию, снижение числа эритроцитов $<4,34$ млн/мкл, тромбоцитов крови <208 тыс./мкл, концентрации хлоридов $<101,9$ ммоль/л в крови и повышение активности ЛДГ в сыворотке крови >412 Ед/л с вероятностью 95,6% и специфичностью 98,0% позволяет заподозрить развитие вГФС на начальных стадиях у пациентов с сЮИА вне зависимости от фоновой терапии основного заболевания генно-инженерными биологическими препаратами.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обладают новизной и позволяют осуществить персонализированный подход к лечению пациентов с вГФС на фоне сЮИА.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной работы И.А. Криулиным были сформулированы цель и задачи исследования, а полученные в результате выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют. Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнения, так как при их анализе исследователь использовал современные методы статистической обработки. Обработка данных поведена с использованием программ IBM SPSS, версии 26.0 (IBM, США) и 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 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 вГФС 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.

Результаты исследования, полученные автором, детально проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися отечественными и зарубежными литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Криулина И.А. нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Криулина Ивана Алексеевича на тему «Вторичный гемофагоцитарный синдром у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: особенности течения, диагностика, лечение и прогноз» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области детской ревматологии.

Результаты работы могут быть опубликованы в виде методических рекомендаций для врачей, в качестве учебного пособия на курсах повышения квалификации специалистов по специальностям педиатрия, ревматология.

В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующие вопросы:

1. С чем, по Вашему мнению, связан наихудший результат безрецидивного периода дожития у пациентов, получавших канакинумаб для лечения ВГФС?

2. На чем основаны различия сроков оценки эффективности терапии в персонализированных алгоритмах лечения ВГФС для «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов?

Заключение

Диссертация Криулина Ивана Алексеевича «Вторичный гемофагоцитарный синдром у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом: особенности течения, диагностика, лечение и прогноз», представленная на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия – выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации диагностики и персонализации терапии пациентов с вторичным гемофагоцитарным синдромом, развившемся как осложнение системного ювенильного идиопатического артрита, что является значимым для педиатрии.

Диссертационная работа Криулина И.А. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов полностью 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.

Отзыв на диссертацию Криулина Ивана Алексеевича обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, протокол № 11 от «25» мая 2023 года.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

Михаил Михайлович Костик



«31» мая 2023 г.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Телефон: +7 (812) 295-06-46

E-mail: spb@gpmu.org

Подпись: достоверяется
«31» мая 2023 г.
Нац. отдела делопроизводства СПб ГПМУ
Е.Н. Майорова