

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории ревматических заболеваний детского возраста Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Салугиной Светланы Олеговны на кандидатскую диссертацию Юдиной Валерии Тимуровны на тему «Юношеский артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы

Ювенильный идиопатический артрит с системным началом (сЮИА) – один из самых редко встречающихся вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). Тяжесть течения, сложности дифференциальной диагностики особенно на ранних этапах болезни, развивающиеся осложнения с потенциально угрожаемым жизни прогнозом, делают эту патологию предметом для постоянного изучения и поиска новых терапевтических опций. Особую проблему составляют пациенты с отсроченным развитием артрита, что иногда задерживает критериальную постановку диагноза и своевременное начало лечения. Синдром активации макрофагов, развивающийся по разным данным от 7 до 14% пациентов с сЮИА (29,3% согласно проведенному исследованию), является одним из самых тяжелых состояний, требующим принятия быстрых и наиболее эффективных решений. Вопросы терапии обсуждаются давно, разработаны подходы с применением таргетных биологических препаратов (IL-1, IL-6 ингибиторов), в зависимости от особенностей течения остаются актуальными также гормональные и синтетические болезнь модифицирующие антиревматические препараты.

Применение терапии «*treat-to-target*», которая представлена в ряде клинических рекомендаций, стало возможным наряду с изучением и выделением определенных биологических маркеров у пациентов с сЮИА таких, как провоспалительные цитокины - интерлейкины IL-1, IL -6. Изучение роли других биомаркеров, в том числе IL-18 также может стать основополагающим для разработки препаратов с новыми мишенями для воздействия, что активно проводится в мире. Проблема сЮИА, профилактика его осложнений, вопросы терапии, несомненно, являются актуальными и могут быть детально изучены на примере больших когорт пациентов с длительным периодом наблюдения. Таким образом, диссертационная работа Юдиной В.Т. «Юношеский артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» актуальна и имеет высокую практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и аргументированы. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе, определяется достаточным объемом клинического материала, использованием современных адекватных методов диагностики и программ статистической обработки данных, а также достаточно высоким методическим уровнем исследования.

В исследование, которое включало как ретроспективный анализ, так и проспективное наблюдение, было включено 113 пациентов в возрасте от 1 месяца до 18 лет: 75 с сЮИА, 38-с другими лихорадочными состояниями, которые составили группу сравнения. Изучены эпидемиологические и демографические особенности, клиническая картина и данные лабораторных и инструментальных исследований, проведена оценка особенностей

дифференциальной диагностики, включающая сопоставление критериев ILAR и PRINTO.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования определяется достаточным количеством обследуемых пациентов, объемом выполненных клинических и лабораторных исследований, а также применением современных высокотехнологичных методов, направленных на достижение заявленной цели. Цели и задачи исследования сформулированы четко. Для анализа результатов работы использованы современные высокоинформативные статистические методы.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Юдиной В.Т. «Юношеский артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» является оригинальным исследованием и представляет новые данные для науки и клинической практики.

Ретроспективный и проспективный анализ большой группы пациентов с акцентом на дифференциальную диагностику, клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные особенности сЮИА, используемые терапевтические подходы, оценка течения и исходов заболевания вносят существенный вклад в решение этой проблемы. Детальный анализ хорошо изученных и новых биологических маркеров при сЮИА и САМ, позволит найти новые пути для более эффективного воздействия на механизмы развития этих тяжелых жизнеугрожающих состояний, что приведет к улучшению их

прогноза. В ходе исследования автором сделан вывод, что при достижении определенного уровня интерлейкина 18-типа можно прогнозировать развитие САМ, что очень важно для реальной клинической практики

Основные положения исследования внедрены в клиническую работу специализированных ревматологических отделений 2-х клинических центров: университетской детской клинической больницы им. И.М. Сеченова и Морозовской детской городской клинической больницы.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Юдиной В.Т. соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия: пункту 3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных; пункту 5. Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ; пункту 6. Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов.

Личный вклад автора

Автор Юдина В.Т. принимала личное участие в анализе историй болезни детей с системным юношеским идиопатическим артритом и заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза, которые вошли в группу контроля, лично проводила осмотры детей с данным заболеванием. Автором самостоятельно

подготовлены и зарегистрированы базы данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных данных, осуществлена интерпретация результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, предложен алгоритм дифференциальной диагностики детей с подозрением на дебют системной формы юношеского артрита на ранних этапах заболевания. Автор принимала личное участие в обсуждении и обобщении полученных результатов с последующей апробацией и внедрением в практику.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Юдиной В.Т. оформлена в соответствии с требованием ГОСТ и имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты и обсуждения, заключение и выводы, практические рекомендации. Список литературы представлен 142 источниками, из которых 37 отечественных и 105 зарубежных. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и содержит 24 таблицы и 20 рисунков.

Глава «Литературный обзор» содержит современную информацию об эпидемиологии, клинических проявлениях, дифференциальной диагностике, различных критериях для постановки диагноза сЮИА в сравнительном аспекте, в том числе и критерии Yamaguchi, которые используются у взрослых. Довольно подробно представлены вопросы, касающиеся патогенеза этого

заболевания, роли различных цитокинов в регуляции иммунного ответа. Отражена характеристика САМ, которая представлена отдельными небольшими фрагментами (1.6.1, 1.6.2, 1.6.3, 1.6.4.). Их, на мой взгляд, можно было бы объединить. Большое внимание уделено роли IL-18 в качестве биомаркера сЮИА и САМ при сЮИА, подходам к терапии, основанным на современных зарубежных и российских клинических рекомендациях. Глава написана хорошим языком, читается с интересом

Работа выполнена на базе 2-х клинических центров и представляет когорту из 113 пациентов, среди которых 75 пациентов с сЮИА, а 38 составили группу сравнения, куда вошли различные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой. Данный сравнительный анализ очень ценен, поскольку он мог быть выполнен только в условиях многопрофильных стационаров. Исследование состояло из двух этапов- ретроспективного и проспективного, что позволило выполнить поставленные задачи, провести анализ биологического материала на интерлейкиновый профиль. Хорошо схематично представлен дизайн исследования, что позволяет понять и оценить каждый этап исследования.

Полученные данные в ходе диссертационного исследования представлены в главе 3 «Результаты». Они хорошо структурированы, соответствуют заявленным задачам. Отмечено, что в дебюте заболевания высока частота неверных диагнозов, а спектр дифференцируемых состояний очень разнообразен и требует проведения обязательных исследований. Постановка диагноза критериально затруднена ввиду отсутствия специфических маркеров, но может быть более точной при одновременном использовании нескольких имеющихся критериев ILAR и PRINTO.

При сравнении сЮИА и других лихорадок наиболее высокие показатели острофазовой активности, в том числе ферритина, встречались у пациентов с сЮИА.

Обращает на себя внимание очень тщательно и подробно проведенный статистический анализ, что подтверждает достоверность полученных данных.

Так, например, при выполнении регрессионного анализа для критериев сЮИА PRINTO и ILAR были сделаны выводы что критерии PRINTO являются наиболее инклюзивными, однако специфичность данных критериев ниже, чем у критериев ILAR, в связи с чем для более высокой чувствительности рекомендовано совместное использование двух критериев.

Глава, отражающая определение цитокинового профиля у пациентов с сЮИА и САМ при сравнении с группой контроля демонстрирует, что уровень ИЛ-18 был достоверно более высоким у пациентов с сЮИА, а риск развития САМ при сЮИА возникает при повышении уровня ИЛ-18 >1549 пг/мл, что позволяет использовать данный факт в практической деятельности для прогнозирования более тяжелого течения.

В разделе терапия проведен структурный анализ, выявлено преобладание интенсивных методов введения ГК у подавляющего числа больных (98,6%). При этом терапию ГК внутрь получали лишь около трети 34,7%. Такая схема ведения представляется не совсем верной и приводит к развитию синдрома рикошета. Среди ГИБП, которые были назначены 80% пациентов, преобладали и были эффективными ИЛ-6 ингибиторы, что подтверждает клиническую практику. У трети пациентов использовался метотрексат, что ассоциировалось с наличием и прогрессированием суставного синдрома. Более половины детей получали терапию ВВИГ, что в последние годы встречается не так часто.

Также приведены клинические примеры, демонстрирующие разные варианты течения болезни и терапии.

В главе «Заключение» проведён анализ полученной информации, сопоставление с данными литературы, которое не выявило значимых противоречий. Одним из важных выводов диссертации следует считать обязательность исследования миелограммы и других дополнительных инструментальных обследований на стадии дифференциальной диагностики, что позволяет избежать диагностических ошибок.

По итогу были сформулированы выводы и практические рекомендации

Таким образом, диссертационная работа Юдиной Валерии Тимуровны является самостоятельным научным трудом, проведенным в соответствии с современными стандартами и требованиями.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Юдиной В.Т. детально отражает содержание диссертационного исследования, полностью соответствует основным положениям и выводам, изложенным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Юдиной В.Т. отличается высокой теоретической и практической значимостью. Исследование логично структурировано, детально описано с использованием грамотного научного языка, качественно иллюстрировано. Обработка данных проведена автором с помощью современных методов статистического анализа, адекватных поставленным задачам исследования. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, выводы и практические рекомендации логически обоснованы и сформулированы четко. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации не выявлено.

В порядке дискуссии несколько вопросов к автору:

1. При проведении дифференциального диагноза привлекло внимание выявление ВЗК у 3 пациентов с картиной сЮИА, которое было расценено как коморбидное состояние. Через какой временной интервал ВЗК было выявлено? Почему всю картину заболевания нельзя расценить как внекишечные системные проявления ВЗК, а не сЮИА, ведь такие истории ревматологам и гастроэнтерологам известны?

2. При анализе суставного синдрома у 50,7% пациентов с ЮИА был выявлен артрит в дебюте заболевания. Все ли пациенты к моменту анализа развили артрит?
3. Какой % пациентов имели моноциклическое течение и какова длительность их наблюдения?
4. Как протекало заболевание у пациентов с ПТГК без приема ГК внутрь, назначались ли кому-нибудь из них ГИБП на ранних этапах?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Юдиной Валерии Тимуровны на тему «Юношеский артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Жолобовой Елены Спартаковны, в которой содержится решение научной задачи по изучению клинико-эпидемиологических и лабораторно-инструментальных особенностей, цитокиновой сигнатуры с ЮИА, а также его основного осложнения САМ, подходов к терапии и ее эффективности, отдаленных исходов заболевания, имеющих существенное значение для ревматологов и педиатров, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом 0787/Р от

24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Юдина Валерия Тимуровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории ревматических
заболеваний детского возраста
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Салугина Светлана Олеговна

Подпись официального оппонента заверяю

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
кандидат медицинских наук



Никитинская О.А.

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А
Тел.: +7 (495) 109-29-10
Электронная почта: sokrat@irramn.ru
Адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://rheumatolog.su>