

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Костика Михаила Михайловича, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Осминой Марии Кирилловны на тему «Ювенильная склеродермия: клиничко-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21- Педиатрия

### **Актуальность избранной темы**

Ювенильная (юношеская) склеродермия (ЮС) включает две формы заболевания: системную форму (ЮССД) и ограниченную форму (ЮОСД). Заболевание отличается длительным, хроническим характером течения, образованием патологических изменений в тканях организма, проявляющихся развитием фиброза и склероза кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и нередко синдромом Рейно. По данным исследований, распространённость ЮССД среди детей относительно невелика и достигает примерно 0,05 случаев на каждые 100 тыс. человек. Тем не менее, фиксируется постепенный рост числа зарегистрированных заболеваний данной группы среди детей в России. За последние несколько лет распространённость ЮССД по данным Московского регистра существенно возросла: показатель увеличился почти вдвое — на 2,2 пункта — и составил около 3,1 случая на 100 тыс. детских жителей, при этом показатель первичной заболеваемости увеличился в 2 раза — составил 0,6 на 100 тыс. детского населения. Ограниченные формы склеродермии у детей наблюдаются значительно чаще, чем системные (в 5–7 раз). ЮССД характеризуется повреждением сразу нескольких органов и

систем. Согласно регистру пациентов европейского сообщества педиатров-ревматологов, показатели пятилетней, десятилетней, пятнадцатилетней и двадцатилетней выживаемости составляют соответственно 88%, 85,2%, 85,2% и 79,1%, что превышает аналогичные показатели среди взрослых с системной склеродермией. Тем не менее, низкая распространенность ЮССД существенно затрудняет организацию проспективных клинических испытаний, направленных на оценку терапевтической эффективности применяемых методов, вследствие чего возникает необходимость экстраполяции подходов, используемых в лечении взрослых пациентов с аналогичными заболеваниями, разработки диагностико-терапевтических протоколов на основе консенсусных мнений экспертов детских ревматологов и результатов мета-аналитического синтеза научной литературы.

Ограниченный вариант склеродермии у детей диагностируется значительно чаще, нежели системный тип заболевания, причем помимо кожных проявлений оно сопровождается изменениями суставов, мышечной системы и костей, приводящими к тяжелым нарушениям функций опорно-двигательного аппарата, челюстно-лицевых структур, что приводит к ранней инвалидизации пациентов. Несмотря на признание большинством исследователей важности ранней системной терапии ювенильной ограниченной склеродермии кортикостероидами, цитостатиками и иногда генно-инженерными биологическими препаратами, четкие алгоритмы лечения пока отсутствуют, эффективность методов различается, а показания и схемы назначения нуждаются в дальнейшем уточнении.

Таким образом, детальное изучение клинической картины и иммунологических характеристик заболевания у большого числа пациентов с ювенильной склеродермией представляется актуальной научной задачей, решение которой имеет важное практическое значение для обоснования и совершенствования методов терапии каждой конкретной формы болезни, что

способствует улучшению качества жизни пациентов, сокращению расходов на лечение и восстановительную терапию, а также предотвращению развития инвалидности.

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

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи, доступно описаны методология и методы исследования. Тщательно проработанный дизайн исследования и грамотно выбранные методы статистической обработки данных подтверждают достоверность полученных результатов, сформулированных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленной цели и задачам, логично вытекают из основных положений, сформулированных автором. Практические рекомендации основаны на полученных в ходе исследования результатах и могут служить руководством к клинической деятельности специалистов, оказывающих помощь больным ювенильной склеродермией, а также при проведении дальнейших исследований в данном направлении.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных в работе результатов подтверждается достаточной выборкой пациентов ( 865 больных ЮС, в том числе 615 детей с ЮОСД в основной группе и 171 в архивной группе и 78 детей с ЮССД, включая основую и архивную группу), применением современных методов обследования в том числе иммунологического ( у 213 больных) и молекулярного генетического (у 289 больных), сравнением клинических характеристик патологического процесса в основной и архивной (пациенты ювенильной склеродермией госпитализированные в клинику в период с 1960-1980 гг.) группах больных, использованием многочисленных параметров оценки кожного поражения, современными методами

статистической обработки результатов. В работе впервые в педиатрической практике на большом контингенте больных изучена структура клинических форм, демографические показатели, дана целостная характеристика клинических и иммунологических проявлений ювенильной склеродермии. Впервые показано, что внекожные проявления встречаются у 55% больных ювенильной ограниченной склеродермией; в виде поражения суставов у 45 % пациентов, а нервной системы у 47 % и сосудистой оболочки глаза у 8,2% больных с линейной склеродермией лица по гемитипу. Установлено, что аутоантитела и маркеры фиброза обнаруживаются при обоих вариантах ювенильной склеродермии (у 81,5% пациентов с системной формой заболевания и у 45% страдающих очаговым вариантом), что свидетельствует о сходстве основных механизмов возникновения болезни и диктует необходимость назначения базисной иммуносупрессивной терапии. Впервые предложено рассматривать больных с ювенильной линейной склеродермией лица по гемитипу с поражением нервной системы и сосудистой оболочки глаза, в рамках склеродермии, как пациентов с системной формой заболевания, на основании выявления значительных клинико-демографических и лабораторных отличий. Установлено, что доминирующим (у 80% больных) висцеральным поражением при ЮССД явилось поражение желудочно кишечного тракта, преимущественно пищевода в виде гипотонии у 70%, эрозий и язв у 50%, стриктуры у 20% больных. Поражение легких в виде интерстициального пульмонита выявлено у 37,5%, сердца у 15%, почек у 2,5% больных. 5 летняя выживаемость больных ЮССД в основной группе составила 100%. Разработан и внедрен в практику ревматологического отделения алгоритм выбора режима стартовой базисной иммуноподавляющей терапии и режима иммуноподавляющей терапии второй линии при различных клинических вариантах ювенильной ограниченной склеродермии

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа является оригинальным исследованием, имеет существенное значение для медицинской науки и клинической практики. Полученные результаты позволяют повысить эффективность иммуноподавляющей терапии ювенильной склеродермии, что способствует повышению уровня жизни больных, снижению затрат на медицинскую помощь и реабилитационные мероприятия, а также предупреждению возникновения инвалидизации.

Разработанные алгоритмы назначения базисной иммуноподавляющей терапии ювенильной склеродермии внедрены в практику детского ревматологического отделения №1 и № 2 клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Сформулированные научные положения и практические рекомендации диссертационной работы используются при чтении лекций и проведения практических занятий по дисциплине «Педиатрия», обучающимися по на базе кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), студентам, ординаторам и аспирантам.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей - клиническая медицина. Научные положения диссертации соответствуют пунктам направлений исследований 3 и 6: пункт 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. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности»; пункт 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов».

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

По результатам исследования автором опубликовано 51 работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 25 иных публикаций по результатам исследования (в том числе 2 учебно-методических пособия, глава в Национальном руководстве по педиатрии, глава в Руководстве по детской ревматологии), 1 патент на изобретение, 10 публикаций в сборниках материалов зарубежных конференций.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация выполнена в строгом академическом стиле изложения, объемом 419 страниц, структурированного следующим образом: введение, литературный обзор, детальное описание используемых материалов и исследовательских методик, подробное представление эмпирических данных собственного научного поиска, развернутое обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы, обобщающее заключение, научно обоснованные выводы, перечень практически значимых рекомендаций, алфавитный список аббревиатур и принятых условных

обозначений, библиографический указатель использованных публикаций и дополнительные приложения. Научная работа снабжена наглядными иллюстрациями в виде 74 таблиц и 141 графиков (среди которых 42 таблицы и 6 рисунков представлены в приложении). Библиография включает суммарно 517 ссылок, среди которых значительное количество — 437 источников на иностранных языках.

Во введении содержится аргументированное подтверждение научной значимости избранной тематики, ясно сформулированная общая цель исследования и конкретные задачи, согласующиеся с предметом изучения. Литературный обзор демонстрирует всестороннее осмысление актуальных сведений касательно этиопатогенеза изучаемого заболевания, специфики клинической симптоматики и диагностических критериев и современных методов лечения ювенильной склеродермии. В главе «Материалы и методы» представлены этапы исследования. Приведена наглядная схема дизайна исследования, в которой обозначены группы больных и их численность. Автор подробно останавливается на использованных в работе на принципах оценки эффективности проводимой терапии, методах иммунологического и молекулярно-генетического обследования пациентов. Отдельно стоит отметить подробное изложение концепции и методологии статистического анализа, которые свидетельствуют о проведении исследования на высоком уровне. В главе «Результаты» автор подробно и методически-обоснованно дает характеристику основных когорт пациентов и архивных групп сравнения. Далее, приводится подробный статистически-обоснованный анализ эффективности использованного режима иммуноподавляющей терапии при каждом клиническом варианте ЮОСД. Помимо этого, автором оценена эффективность базисной терапии у пациентов с ЮССД, установлено положительное влияние подключения Ритуксимаба в лечении интерстициального поражения легких. Оценена 5 летняя выживаемость больных ЮССД основной группы. Приведена частота и характер

нежелательных лекарственных реакций при различных режимах иммуноподавляющей терапии. Установлена частота развития рецидивов и длительность безлекарственной ремиссии у пациентов ЮОСД. Следует отметить, что в главе «Результаты» раскрываются практические возможности применения внедренных в клиническую практику режимов базисной терапии ЮОСД, определены показания для выбора режима терапии, их преимущества для каждого клинического варианта ЮОСД, даны оптимальные сроки оценки эффективности лечения и переключения на вторую линию терапии. В главе «Обсуждение» автор детально сравнивает полученные результаты с имеющимися данными литературы, проводит критический анализ полученных результатов. В главе «Заключение» автор обобщает и систематизирует полученные результаты, освещает наиболее значимые итоги работы, сопоставляя их с актуальными данными мировой литературы, что подтверждает научно-практическую ценность исследования.

Сформулированные в диссертационной работе выводы вытекают из результатов и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Представленные рекомендации представляются клинически значимыми для использования в клинической практике.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертационной работы Осминой М.К. полностью соответствует требованиям ГОСТ, отражает актуальность исследования, его цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, основное содержание глав, выводы, практические рекомендации и в полном объеме отражает содержание диссертационной работы.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа оформлена в полном соответствии с требованиями ГОСТ. Диссертация написана в классическом научном стиле, грамотным литературным языком, иллюстрирована достаточным количеством графиков, изображений и таблиц, что, несомненно, повышает эффективность восприятия материала. Небольшое количество опечаток и стилистических погрешностей не лишают достоинств диссертации и не снижают ее положительной оценки в целом. Принципиальных замечаний по содержанию работы нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Осминой Марии Кирилловны на тему: «Ювенильная склеродермия: клинико-иммунологические особенности вариантов болезни, оптимизация базисной иммуноподавляющей терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21- Педиатрия, и выполненной при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Подчерняевой Надежды Степановны, является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенного клинико-иммунологического исследования, подтверждена необходимость использования средств базисной иммуноподавляющей терапии при ювенильной ограниченной склеродермии, решена актуальная научная проблема совершенствования лечения различных клинических форм склеродермии у детей, разработаны режимы стартовой терапии, а также сроки переключения на режимы второй линии; предложены критерии эффективности лечения, описаны нежелательные лекарственные реакции, что имеет важное значение для педиатрии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует

