

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента кафедры педиатрии и детской кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И. И. Мечникова Минздрава России) Старевской Светланы Валерьевны о диссертационной работе Белозерова Константина Евгеньевича «Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ювенильного артрита с системным началом и поражением дыхательной системы на основании долгосрочного катамнеза» по специальности 3.1.21. – «Педиатрия».

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема интерстициальных заболеваний лёгких активно изучается по всему миру. Интерстициальные заболевания лёгких характеризуются диффузным воспалительным поражением паренхимы лёгких, включая альвеолы, бронхиолы и капилляры. Ассоциация поражения лёгких и ревматической патологии чрезвычайно актуальна. В настоящее время накоплены данные о лёгочном поражении при системной склеродермии, системной красной волчанке и ювенильном дерматомиозите. До недавнего времени тема юношеского артрита с системным началом оставалась в стороне, однако пациенты с подобной коморбидностью встречались всё чаще. Зарубежные авторы активно изучают проблему интерстициального лёгочного заболевания, ассоциированного с системной формой юношеского артрита и выделяют различные факторы риска, включающие атипичную сыпь, нехарактерную для юношеского артрита с системным началом, инфузионную реакцию на введение ингибиторов интерлейкина 6 и/или интерлейкина 1, трисомию по 21 паре хромосом (синдром Дауна), эозинофилию и синдром активации макрофагов. При синдроме активации макрофагов происходит активное высвобождение провоспалительных цитокинов, в частности и интерферона гамма, за счёт которого предполагается поражение внутренних органов у пациентов с этим осложнением системного юношеского артрита. Учитывая недостаток информированности и разработанности темы, считаю, что тема диссертационного исследования К.Е. Белозерова актуальна и интересна как с научной, так и с практической точек зрения.



Научная новизна диссертационного исследования

Полученные результаты и выводы впервые демонстрируют ассоциацию между поражением органов дыхания в дебюте юношеского артрита с системным началом и развитием интерстициального поражения лёгких. Впервые представлены предикторы вовлечения респираторного тракта в системный воспалительный процесс, а далее предикторы лёгочного фиброза. Впервые разделены варианты развития интерстициального поражения лёгких на фиброзирующий и нефиброзирующий фенотипы, по аналогии с подобной классификацией гиперчувствительного пневмонита. Представлены подробные практические рекомендации.

Практическая значимость диссертационного исследования

С точки зрения практикующих специалистов работа К.Е. Белозерова имеет принципиально важное значение для определения группы пациентов угрожаемых со стороны фиброзирующего поражения лёгких. Подобные группы улучшают персонализированный подход к пациентам с юношеским артритом с системным началом, а также определяют дальнейший алгоритм действий. Полученные результаты возможно использовать в практических лекционных занятиях по специальности педиатрия, ревматология и пульмонология. А также для ведения пациентов педиатрических, ревматологических и пульмонологических отделений. В настоящее время результаты используются в циклах кафедры госпитальной педиатрии и для выявления лёгочного поражения у пациентов на педиатрическом отделении №3 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Достоверность диссертационного исследования

Результаты и полученные на основании их анализа выводы и практические рекомендации диссертационного достоверны. Цель и задачи, определенные автором раскрыты в полной мере. Достоверность сомнений не вызывает. Этот факт подтверждается значимым объемом выборки пациентов, что позволяет утверждать о статистической значимости работы, а также качеством подбора согласно критериям включения.

Оценка содержания диссертационного исследования

Диссертационное исследование оформлено в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011. Работа изложена на 131 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц и 7 рисунков. Исследование хорошо структурировано, написано понятным языком,

увлекательно и интересно. По ходу чтения выявлены редкие помарки и орфографические ошибки, которые не меняют сути изложенного материала.

В начале изложения представлен литературный обзор, в котором представлены основные аспекты патогенеза как юношеского артрита с системным началом, так и синдрома активации макрофагов и дальнейшего поражения лёгких. Отдельно хочется отметить внимание к пульмонологическому аспекту ревматологической патологии. Детально прописаны факторы повреждающие лёгочную ткань при гиперактивном воспалении. Разобраны различные методы диагностики вовлечения лёгочной ткани. Литературный обзор украшает схема патогенеза, созданная автором лично.

Материалы и методы, представленные автором, определяют дизайн дальнейшего исследования. Автор разделяет его на два эта: в первом сравниваются пациенты с системной формой ювенильного артрита с и без поражения дыхательной системы, а во второй - только пациенты с лёгочным поражением. Детально прописаны классификационные критерии заболевания, принципы сравнения и статистической обработки информации - что отвечает принципам доказательной медицины. Проведена этическая экспертиза локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 18/01, 27.10.2022 г.).

Результаты включают три подраздела с детальным описанием полученных данных. Для удобства восприятия основные положения представлены в виде таблиц. Из недостатков можно отметить не всегда корректное сокращение классификационных критериев синдрома активации макрофагов. В первой части описан путь к предикторам поражения дыхательной системы, а во второй - к лёгочному поражению с фиброзирующим фенотипом. Представленные клинические случаи хорошо иллюстрируют специфику полученных результатов. Однако хочется отметить, что для визуализации описанных изменений на компьютерной томографии высокого разрешения полезно было бы привести несколько снимков основных изменений. Далее проводится анализ полученных данных со сравнением известных из мировой литературы. Особенно интересны обсуждаемые факторы риска и генетические аспекты гиперчувствительности к тоцилизумабу, но к сожалению, в самой работе данный аспект не изучался.

Литературные источники включают 127 публикаций отечественной и иностранной литературы.

При прочтении труда К.Е. Белозерова возникли следующие вопросы:

1. Учитывая, как правило, комбинированную иммуносупрессирующую терапию считаете ли Вы необходимым использование магнитно-резонансной томографии лёгких как

- альтернативы компьютерной томографии у группы пациентов с юношеским артритом с системным началом для наблюдения?
2. Считает ли автор необходимым проводить комплексную оценку внешнего дыхания всем пациентам с юношеским артритом с системным началом или только тем, кто отвечает предикторам, указанным в публикации?
 3. Известно, что часть рекомендаций по ведению пациентов с иммуносупрессией и ревматическими заболеваниями включает профилактическое назначение антибактериальной терапии. Считаете ли Вы необходимым подобную рекомендацию для этих групп пациентов?
 4. Планируется ли исследование генетической составляющей у пациентов с системной формой ювенильного артрита с фиброзирующим поражением лёгких (определение длины тел хромосом у пациентов и членов их семей)?

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты используются в учебном и лечебном процессах Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета. Основные положения опубликованы в виде одиннадцати работ, из них три опубликованы в рецензируемых журналах в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, а также шесть публикаций на английском языке. Полученные данные о предикторах фиброза лёгочной ткани, дыхательной системы могут помочь в кратчайшие сроки определить группу риска по данным патологиям и определить персонализированную тактику подхода к пациенту.

Заключение о соответствии диссертации критериям

Считаю, что диссертационное исследование Константина Евгеньевича Белозерова на тему «Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ювенильного артрита с системным началом и поражением дыхательной системы на основании долгосрочного катамнеза» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия», выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Костика Михаила Михайловича, является полноценным научно-квалификационным трудом, с помощью которого возможно своевременное выявление пациентов с интерстициальным заболеванием лёгких в структуре юношеского артрита с системным началом, формирования траектории дальнейшего наблюдения, тактики лечения и профилактических мероприятий.

