

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Петряйкиной Елены Ефимовны на диссертацию Лошковой Елены Владимировны «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Прогресс в детской медицине невозможен без разработки новых профилактических подходов, лекарств, вакцин, медицинских изделий и техники. Хроническое воспаление лежит в основе развития многих заболеваний, включая сахарный диабет, целиакию, хронический аутоиммунный тиреоидит, муковисцидоз, хронический пиелонефрит, ожирение с метаболическим синдромом, ревматоидный артрит, бронхиальную астму, которые манифестируя в детском возрасте являются причиной ранней смертности и инвалидизации.

Изучение вклада генетических вариантов генов цитокинов и гена рецептора витамина D в течение заболеваний с различными механизмами воспаления у детей (аутоиммунное, лимфопролиферативное, микробное, метаболическое, аллергическое), формирование фенотипов и общих осложнений, может углубить представления об их патогенезе и позволит разработать новые эффективные методы прогнозирования течения заболеваний и подходы к их лечению

С учетом неуклонного роста числа хронических и орфанных болезней в детской популяции фундаментальные исследования, посвященные изучению воспаления, где весомую роль играют цитокины и кальцидиол и их генетической регуляции не теряют своей актуальности.

Диссертация Лошковой Елены Владимировны «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий» также является весьма актуальной и своевременной в связи с тем, что не известна распространенность гиповитаминоза D при хронических заболеваниях в детском возрасте с учетом влияния экзогенных и эндогенных факторов, а у детских врачей-специалистов нет единого алгоритма диагностики и коррекции низкой обеспеченности витамином D у детей с хроническими заболеваниями.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, обосновываются современным уровнем и непротиворечивостью его исходных теоретических положений. Автором были изучены и критически проанализированы работы и публикации отечественных и зарубежных исследователей по изучаемой теме.

Цели и задачи исследования четко определены, корректно сформулированы, логичны и непротиворечивы, соответствуют дизайну исследования, что также

свидетельствует в пользу научной обоснованности полученных в ходе работы положений, выводов и практических рекомендаций. Достоверность полученных результатов определяется большим объемом и корректным формированием выборки (1169 пациентов для изучения молекулярно-генетической регуляции воспалительного ответа и 2427 детей, для изучения обеспеченности витамином D и разработки алгоритмов профилактики), использованием адекватных параметрических, непараметрических методов, определения критерия Фишера, ассоциации аллелей, генотипов с предрасположенностью к заболеваниям оценивались по величине отношения шансов (odds ratio, OR) и других необходимых методов статистической обработки.

Результаты проведенной научно-квалификационной работы успешно внедрены в деятельность крупных лечебно-профилактических учреждений здравоохранения и образовательных учреждений высшего профессионального образования.

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается изложением основных научных положений в публикациях автора в авторитетных отечественных и зарубежных периодических изданиях, из 38 статей автора – 24 опубликованы в журналах, индексируемых международными базами данных. Обоснованность научных положений и выводов подкрепляется сопоставлением собственных результатов с данными научной литературы, автором было проанализировано 589 публикаций (54 российских и 535 зарубежных) по проблематике работы.

Материалы диссертационной работы Лошковой Е.В. изложены на научно-практических конференциях регионального, всероссийского и международного уровней.

Все вышеизложенное позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными и достоверными.

Новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации

Лошковой Е.В. по результатам ретро- и проспективных исследований на большом клиническом материале, включившем 3596 пациентов, на примере отдельных заболеваний, а также аутоиммунной, лимфопролиферативной, микробной, метаболической и аллергической моделей воспаления выявлены основные клинические особенности заболеваний и особенности воспалительных реакций и впервые определены клинические и прогностические (иммунологические и генетические) факторы формирования фенотипов заболеваний и факторы риска неблагоприятных исходов хронических заболеваний.

Автором впервые применена концепция формирования моделей воспаления (аутоиммунной, микробной, метаболической, аллергической и лимфопролиферативной) и общих осложнений, изучаемых заболеваний, что позволило выявить особенности цитокинового профиля и генетического контроля воспаления, определяющие прогноз заболеваний.

Лошковой Е.В. получены новые данные о механизмах формирования хронического воспаления в детском возрасте и возможностей прогнозирования течения заболеваний,

развития осложнений, а также организации дифференцированной профилактики гиповитаминоза D у детей с хроническими заболеваниями.

Полученные новые знания об особенностях течения хронических воспалительных заболеваний позволяют прогнозировать неблагоприятные исходы. На основе применения подхода по изучению влияния гена на продукт его экспрессии – цитокин и ассоциация с фенотипом заболевания впервые определены молекулярные предикторы (наличие генотипа A2A2 гена *IL1RN*VNTR*, повышенная выработка провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) на неблагоприятное течение хронических воспалительных заболеваний в детском возрасте с формированием общих осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция).

Лошковой Е.В. показано, что при оказании медицинской помощи детям с тяжелым течением хронических воспалительных заболеваний следует учитывать выраженную провоспалительную модуляцию иммунного ответа, характерную для носителей генотипов: TT гена *IL1B C(+3953)T*, A2A2 гена *IL1RN*VNTR*, GG гена *TNFA *G-308A*, поскольку это определяет прогноз и формирование осложнений (нарушение функции почек, артериальная гипертензия, грамотрицательная бактериальная инфекция).

Лошковой Е.В. дана комплексная оценка эпигенетических факторов на обеспеченность витамином D здоровых детей и детей с хроническими воспалительными заболеваниями. Новым в научно-квалификационной работе является выявление низкой обеспеченности витамином D у детей и подростков на основе двух дизайнов исследования. Исследование, проведенное Лошковой Е.В. подтвердило ранее полученные данные по высокой частоте гиповитаминоза D среди здоровых детей (81,3%). На примере трех регионов страны (Московский регион, Красноярский край, Ставропольский край) подтверждена зависимость уровня 25(OH)D от возраста и времени года.

Впервые в многочисленной когорте детей Московского региона были получены данные о низкой обеспеченности витамином D с учетом классов и отдельных заболеваний согласно классификации МКБ-10, возраста пациентов и сезона года. Выделены группы риска по недостаточности и дефициту витамина D: церебральный паралич (100,0%), воспалительные заболевания кишечника (96,6%), дети, имевшие в анамнезе заболевания перинатального периода (95,3%), новообразования (95,1%), хроническая болезнь почек (93,5%), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) (87,9%), недоношенные дети (84,0%), сахарный диабет 1 типа (70,8%).

Впервые в РФ в многоцентровом исследовании дана комплексная оценка влияния экзогенных и эндогенных, в том числе, генетических факторов на уровень кальцидиола при MB, БА и ЮИА, разработаны и внедрены прогностические предикторы гиповитаминоза D, предложены и обоснованы алгоритмы персонализации назначения витамина D при данных заболеваниях. Предложенные автором рекомендации по осуществлению таргетной профилактики холекальциферолом при отдельных заболеваниях, имеют важное практическое значение. Установлены молекулярные предикторы (полиморфизмы гена *VDR*) формирования «тяжелых» фенотипов изучаемых заболеваний, их осложнений и резистентности к саплементации холекальциферолом.

Диссертационная работа Лошковой Е.В. выполнена при частичном финансировании различных грантов: гранта ФЦП №16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов

генов модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте»; грантов РФФИ № 10-04-10126 «Организация и проведение экспедиционных работ в Краснодарском крае»; № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA- зависимых генетических маркеров»; темы ФГБНУ «МГНЦ» «Разработка технологий персонализированной диагностики и терапии при муковисцидозе АААА-А18-118081390036-6», №А 18-015-00482 «Изучение влияния генетических и экологических факторов на развитие дефицита витамина D у здоровых детей и детей с муковисцидозом в возрастном аспекте».

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования Лошковой Е.В. представлены в 38 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, из них 24 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования: Scopus, Web of Science, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO Publishing, East View Information Services, Research Gate, Google Scholar, в том числе Q1 – 2, Q3 – 8, Q 4 – 13, а также 15 тезисов. Результаты работы Лошковой Е.В. представлены в материалах двух монографий и клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Оценка содержания диссертации, её завершенности, замечания по оформлению диссертационной работы

Диссертационная работа Лошковой Е.В. выполнена в классическом стиле и представляет собой завершенное исследование, оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011 и состоит из введения, семи глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав в которых освещены результаты собственных исследований (3-6) и обсуждения полученных результатов в седьмой главе), заключения, выводов, практических рекомендаций.

Раздел «Введение» отражает актуальность проблемы, практическую значимость, цель, задачи и положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор в полной мере демонстрирует глубину и полноту изученных сведений по тематике работы, в нем проанализировано 589 литературных источников, представленные данные наглядно иллюстрированы табличным материалом в 11 таблицах.

Глава «Материалы и методы» позволяет в полной мере ознакомиться с дизайном исследования, характеристикой респондентов и использованными методами, отражает объем, проделанной работы, число больных и исследований: описаны процедуры включения и характеристика обследованных когорт на первом этапе работы (1169 пациентов, 4980 генетических и 4936 иммунологических исследования). Согласно концепции исследования, отдельные заболевания автор объединяет в комплексные фенотипы моделей воспаления по такому же принципу – общности ведущего (но не единственного) звена патогенеза. Таким образом, в диссертационной работе рассматриваются четыре модели воспаления у детей: аутоиммунная, микробная,

лимфопролиферативная и метаболическая. Кроме того, в исследовании автор вводит понятие «однотипных осложнений», реализующихся на фоне заболеваний с различным патогенезом, в частности, нарушение функции почек, которое реализуется у детей на фоне СД 1 типа, ОГЗ, хронического пиелонефрита, а также артериальная гипертензия и грамотрицательная бактериальная инфекция. Представленный подход позволяет детализировать особенности выработки цитокинов и прийти к пониманию значимости их роли и потенциальных перспективах дальнейших клинических и фундаментальных исследований, в том числе, фармакотерапевтических в этом направлении.

Кроме того, в главе «Материалы и методы» дана характеристика применявшихся подходов с использованием двух дизайнов: одномоментное неконтролируемое, диагностическое кросс-секционное, включившее 1501 ребенка Московского региона и второй используемый в диссертации дизайн – открытое, проспективное, многоцентровое, нерандомизированное, когортное с включением 926 детей (283 с муковисцидозом, 160 с бронхиальной астмой, 150 с ювенильным идиопатическим артритом и 333 здоровых ребенка). Методология исследования предполагала выполнение работы выполнялась в три этапа: на 1 этапе были изучены клинические, иммунологические, генетические особенности течения заболеваний, на втором этапе была изучена обеспеченность витамином D в общей популяции детей с учетом классов по МКБ 10, возраста, сезона года, а также обеспеченности витамином D здоровых детей и детей с муковисцидозом, бронхиальной астмой и ювенильным идиопатическим артритом на территории трех регионов. Материалы и методы представлены наглядно с помощью табличного материала, содержащегося в 27 таблицах.

Главы 3-6 представляют собой исчерпывающее описание и обсуждение полученных результатов, которые корректно представлены и иллюстрированы необходимым количеством таблиц и рисунков. В третьей главе представлено описание роли цитокинов в формировании клинических проявлений и осложнений на примере различных заболеваний и моделей воспаления, глава содержит 30 таблиц. В четвертой главе представлен ассоциативный анализ генов цитокинов с клиническими фенотипами и осложнениями на примере различных заболеваний и моделей воспаления, глава содержит 19 таблиц. В пятой главе дана оценка обеспеченности витамином D на территории Московского региона, результаты представлены в виде 30 рисунков и 22 таблиц. В шестой главе представлен ассоциативный анализ гена рецептора витамина D с клиническими фенотипами, осложнениями и обеспеченностью витамином D на примере МВ, БА, ЮИА, результаты изложены в 36 таблицах.

В разделе «Обсуждение результатов» подводится итог проведенному исследованию на основе литературных данных и полученных в исследовании результатов. Работу завершают выводы и практические рекомендации, которые полностью отвечают на поставленные автором задачи и соответствуют основным положениям, выносимым на защиту.

Диссертация построена логично, её структура и содержание полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Приведенные сведения о степени личного вклада автора позволяют заключить, что работа выполнена им в максимальном объеме, включая самостоятельную реализацию части

иммунологических и молекулярно-генетических исследований и заканчивая аналитикой и статистической обработкой полученных результатов. Принципиальных замечаний по диссертации нет. В порядке обсуждения хотелось бы задать автору следующие вопросы:

Каким образом связаны между собой этапы проведенного исследования?

При каких хронических воспалительных заболеваниях дети нуждаются в проведении генетического исследования полиморфизмов генов цитокинов?

Каким детям показано определение полиморфизмов гена рецептора витамина D?

В целом, следует отметить, что представленные вопросы и предложения не снижают высокую положительную оценку диссертационной работы и не уменьшают ее теоретическую и практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат по содержанию полностью соответствует основным положениям диссертации. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов автореферат полностью соответствует диссертационной работе. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Лошковой Елены Владимировны «Клинико-иммунологические и генетические особенности хронических воспалительных заболеваний у детей. Оптимизация профилактических стратегий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. — педиатрия, является законченной научно—квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы о том, что хронические воспалительные заболевания детского возраста, входящие в аутоиммунную, микробную, лимфопролиферативную, метаболическую и аллергическую модели воспаления имеют особенности цитокиновой продукции, геномной регуляции, а общие осложнения характеризуются максимально выраженной продукцией провоспалительных цитокинов, ассоциированы с определенными генотипами генов цитокинов и гена *VDR*. Установлена высокая частота гиповитаминоза D характерна для здоровых детей и пациентов с хроническими заболеваниями и вклад эпигенетических (экзогенных: сезон года, возраст, саплементация холекальциферолом) и эндогенных (возраст, заболевание) и генетических факторов на формирование фенотипа заболевания и обеспеченность детей витамином D.

Автор научно-квалификационной работы представляет результаты, определяющие новизну исследования в рамках специальности 3.1.21 - Педиатрия и областей исследования п. 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, реабилитации 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», п. 5 «Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ».

Научно-квалификационная работа Лошковой Елены Владимировны по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости соответствует критериям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а соискатель достоин ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

директор Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, заведующий кафедрой эндокринологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального Федерального округа, Заслуженный врач РФ (научная специальность 3.1.21. Педиатрия)

Петрайкина Елена Ефимовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Петрайкиной Е.Е. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России кандидат медицинских наук, доцент

Демина Ольга Михайловна

10.09.2024
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6, +7 (495) 434-14-22, сайт: www.rsmu.ru, rsmu@rsmu.ru