

ЗАКЛЮЧЕНИЕ диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/004-2024

решение диссертационного совета от 15 апреля 2024 года № 16

О присуждении Чебышевой Светлане Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Ювенильный псориатический артрит: особенности клинической картины, ранняя диагностика и подходы к терапии» в виде рукописи по специальности 3.1.21. Педиатрия, принята к защите 19 февраля 2024 года, протокол № 8/2, диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Чебышева Светлана Николаевна, 1966 года рождения, в 1989 году с отличием окончила 1^й Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

В 1991 году окончила полный курс в клинической ординатуре по специальности «Детские болезни»

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. – Педиатрия на тему «Особенности клиники и течения ЮРА на фоне носительства HBsAg и антител к HBV» защитила в

1995 году в диссертационном совете при Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

В 2008 году Чебышевой Светлане Николаевне присвоено ученое звание доцента Приказом Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки № 378/26-д.

В период подготовки диссертации Чебышева Светлана Николаевна работала в должности доцента кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – с 2006 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Ювенильный псориатический артрит: особенности клинической картины, ранняя диагностика и подходы к терапии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные консультанты:

– доктор медицинских наук, профессор Геппе Наталья Анатольевна, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, кафедра детских болезней, заведующая кафедрой

– доктор медицинских наук, профессор Корсунская Ирина Марковна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией; Государственное бюджетное

учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, отдел научно-прикладных методов исследования, ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Малиевский Виктор Артурович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой

Хлебникова Альбина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии, профессор кафедры

Зонова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии, профессор кафедры

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, доцентом Овсянниковым

Дмитрием Юрьевичем, заведующим кафедрой педиатрии Медицинского института указала, что диссертационная работа Чебышевой Светланы Николаевны на тему «Ювенильный псориатический артрит: особенности клинической картины, ранняя диагностика и подходы к терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Геппе Натальи Анатольевны и доктора медицинских наук, профессора Корсунской Ирины Марковны, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема совершенствования ранней диагностики ювенильного псориатического артрита на основании ультразвукового обследования суставов и молекулярно-генетического исследования экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR-2*, *TLR-9*, что имеет огромное значение для педиатрии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Чебышева Светлана Николаевна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Соискатель имеет 166 опубликованных работ из них 23 по теме диссертации, общим объемом 4,4 печатных листа (авторский вклад определяющий); в том числе: 6 научных статьи в журналах, Перечня рецензируемых научных изданий Университета / Перечня ВАК при

Минобрнауки России (2 обзора); 10 статей в журналах, индексируемых в базе Scopus (1 обзор); 7 иных публикаций из них 2 монографии.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Sobolev, V.V. The Role of Transcription Factor PPAR- γ in the Pathogenesis of Psoriasis, Skin Cells, and Immune Cells / V.V. Sobolev, E. Tchepourina, I.M. Korsunskaya, N.A. Geppe, **S.N. Chebysheva**, A.G. Soboleva, A. Mezentsev // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23. – № 17. – P. 9708. [Scopus]
2. **Chebysheva, S.N.** Psoriatic arthritis in children: characteristics of the clinical picture / **S.N. Chebysheva**, E.S. Zholobova, K. Aleksanyan, A.V. Meleshkina, N. Geppe // **Georgian Medical News**. – 2019. – № 289. – P. 73–77. [Scopus]
3. **Чебышева, С.Н.** Значение ультразвуковой диагностики в ведении пациентов с ювенильным псориатическим артритом / **С.Н. Чебышева**, Н.А. Геппе, А.В. Полянская, Л.А. Галстян, Н.В. Алексакова, А.В. Желанникова, Х.Х. Гаджиева, О.Г. Ширинская, А.Д. Пильх, Т.Я. Шевченко, М.Н. Николаева, Е.Ю. Афолина, И.М. Корсунская, Л.Р. Сакания, И.М. Фарбер // **Педиатрия. Consilium Medicum**. – 2023. – № 2. – С.205–209.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, заместителя главного врача по медицинской части и научно-образовательной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» – Валиевой Сании Ириковны; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет» – Соколовой Татьяны Вениаминовны; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный

научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» – Матушевой Елены Владиславовны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области педиатрии, и имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан новый алгоритм ранней диагностики юПсА у пациентов с псориазом включающий в себя помимо клинических признаков неблагоприятного течения псориаза и возможной трансформации его в юПсА, ультразвуковое исследование суставов (в качестве скрининга у детей с псориазом для выявления первых признаков артрита) и молекулярно-генетические методы экспрессии генов TNF- α , IL-6, IL-17, TLR2, TLR9 для выявления высоких показателей экспрессии генов этих интерликинов и рецепторов, свидетельствующих о возможном развитии артрита у детей с псориазом.

Предложено использовать показатели экспрессии генов TNF- α , IL-6, IL-17, TLR9, TLR2 для оценки эффективности терапии, и ультразвуковое

исследование суставов для скрининга артрита у детей с псориазом и мониторинга базисной терапии.

Доказано, что УЗИ суставов является более чувствительным методом по сравнению с рентгенографией для выявления первых признаков артрита у детей с псориазом. Шанс выявить увеличение количества внутрисуставной жидкости при артрсонографии в 20 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить однородный выпот при УЗ-исследовании в 8 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить неоднородность структуры выпота (на фоне анэхогенного содержимого гиперэхогенных включений (фибрина)) при ультразвуковом исследовании в 1,6 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения при артрсонографии в 14 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить истончение гиалинового хряща при УЗ-исследовании в 1,3 раза выше, чем при рентгенологическом исследовании. УЗИ суставов предпочтительно проводить детям, так как это неинвазивный метод, он не имеет противопоказаний, его можно проводить многократно, этот метод не требует седации ребенка.

Теоретическая значимость исследования обусловлена тем, что доказаны научно-обоснованные данные о необходимости комплексной оценки данных клиники, УЗИ и показателей молекулярно-генетического исследования детей с псориазом для ранней диагностики псориатического артрита и назначение адекватной терапии, что позволит повысить качество жизни пациентов, избежать инвалидизации, социализировать и интегрировать ребенка в общество.

Созданная концепция вносит вклад в расширении представлений о ранней диагностике юПса для врачей разных специальностей: педиатров, дерматологов, ревматологов

Четко изложены положения, выносимые на защиту, представлены соответствующие факты и идеи. Создана памятка для родителей детей, больных псориазом.

Алгоритм ранней диагностики юПсА включен в учебную программу студентов по специальности «Лечебное дело» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования.

Изложены данные, подтверждающие что для клинической картины юПсА характерно развитие суставного синдрома от асимметричного олигоартрита в дебюте (63,2%) до ревматоидоподобного (полиартикулярного) через 5 лет от начала болезни (40,7%) с вовлечением в процесс как крупных: коленных (66,1%, $p < 0,005$), голеностопных (63,2%, $p < 0,005$), тазобедренных (26,5%, $p < 0,005$), так и мелких суставов кистей (50,8%) и стоп (26%) с высокой частотой дактилитов (50,8%) и энтезитов (27,4%) в разгар заболевания. Трансформация суставного синдрома начинается через четыре года от дебюта юПсА.

Раскрыто, что дебют юПсА зависит от возраста и пола пациентов: асимметричный олигоартрит в дебюте встречается у девочек (59%) и мальчиков (68%) приблизительно с одинаковой частотой, ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант наблюдается чаще у девочек (37%, $p < 0,005$), а у мальчиков – спондилоартрит с поражением периферических суставов (26%, $p < 0,005$). У мальчиков в возрасте 0–6 лет и 7–10 лет чаще встречается асимметричный олигоартрит (100%, $p < 0,005$ и 100%, $p < 0,005$ соответственно), в возрасте 11–15 лет – спондилоартрит с поражением периферических суставов (73%, $p < 0,005$). У девочек в возрасте 0–6 лет преобладает асимметричный олигоартрит (90%, $p < 0,005$), в возрасте 11–15 лет – ревматоидоподобный (полиартикулярный) артрит (73%, $p < 0,005$).

Изучены триггерные факторы юПсА. В группе пациентов с псориазом (60%) стресс достоверно чаще являлся триггером заболевания по сравнению с

группой детей с юПсА (36%) (Р-значение точного критерия Фишера 4,0·10⁻⁶). В обеих группах пациентов стресс являлся наиболее значимым провоцирующим фактором. Вторым по значимости провоцирующим фактором был инфекционный. Выявлена взаимосвязь с вариантом дебюта суставного синдрома с провоцирующим фактором заболевания: при ревматоидоподобном варианте чаще в качестве провоцирующего фактора выступает стресс (73%, $p < 0,005$), при спондилоартрите выше доля инфекционного фактора (60%, $p < 0,005$).

Определена и оценена связь с наследственностью: у детей с олигоартикулярным вариантом дебюта чаще выявлялись отягощенная наследственность по псориазу у родственников 1, 2 степени родства (91%), а отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с поражением периферических суставов (33%).

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики

Разработан и внедрен в работу Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) новый алгоритм ранней диагностики юПсА на основе УЗ-исследования суставов и молекулярно-генетических методов исследования.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в педиатрической, дерматологической и ревматологической практике на уровне областных и федеральных медицинских организаций для повышения эффективности и качества междисциплинарного лечения детей с юПсА.

Автором создана база данных пациентов с юПсА.

Оценка достоверности результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на анализе клинико-демографических данных, историй болезни 206 пациентов,

из них 155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей из контрольной группы без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболеваний суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и ревматологической патологии. 96 детям (45 с юПсА, 31 с псориазом и 20 детям контрольной группы) было проведено молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2*. 15 пациентам с юПсА, получающим генно-инженерные препараты, через полгода от начала терапии было проведено повторное молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2* и иммуно-ферментный анализ (ИФА) *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*. 50 пациентам с юПсА была проведена артросонография 178 суставов различной локализации.

Результаты исследования научно обоснованы. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом.

Использовано сравнение данных, полученных автором в ходе диссертационной работы с данными, полученными ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, посвященных изучению особенностей течения, структуре, диагностики проводимой терапии ювенильного псориатического артрита и псориаза.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло. Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки.

Описательные характеристики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору: среднее значение (M),

разброс данных или стандартное отклонение (SD), минимум (Min), максимум (Max), медиана (Me) и квартили (Q1 – Lower Quartile, Q3 – Upper Quartile).

Для категориальных признаков в каждой группе проверена равномерность распределения с помощью точного критерия Хи-квадрат. Нулевая гипотеза – частота встречаемости всех уровней категориального признака одинаковая, альтернативная гипотеза – частота встречаемости хотя бы одного уровня категориального признака отличается от остальных.

Сравнение групп по бинарным и категориальным признакам выполняется с помощью точного критерия Фишера для таблиц 2×2 или точного критерия Фишера-Фримана-Холтона для таблиц r×c. Достоверность оценивалась ($p < 0,05$) и непараметрическим методом Манна – Уитни ($p < 0,05$).

Апостериорные попарные сравнения долей для таблиц r×c в отдельных группах выполнены с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2-ΔΔСТ (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии автора на всех этапах ее выполнения. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования а именно изучению зависимости варианта дебюта юПсА от пола, возраста, наследственности пациентов, изучению триггерных факторов дебюта заболевания. Особенности течения суставных изменений в динамике со сменой характера суставного синдрома от дебюта до разгара у больных с ювенильным псориатическим артритом, а так же возможности ранней диагностике юПсА с использованием ультразвукового исследования суставов и молекулярно-генетических методов. Автором самостоятельно была создана база данных пациентов с ювенильным псориатическим артритом. Автор провел анализ отечественной и зарубежной литературы, который лег в основу литературного обзора с использованием 216 источников, в том числе 160 на иностранных языках. Сформулировал, цели и задачи исследования, научную новизну. Также автором выполнена

статистическая обработка полученных данных, доложены результаты по теме исследования на научно-практических конференциях, внедрены в практику разработанные рекомендации, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации. По результатам диссертационной работы опубликовано 23 печатные работы, 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, из них 2 обзора; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus) из них 1 обзор (Q1); 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования (из них 2 в сборниках международных конференций (Q1) и 2 монографии).

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденным приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), предъявляемым к докторским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Чебышева Светлана Николаевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 15 апреля 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение важной научной проблемы – совершенствование

алгоритма ранней диагностики ювенильного псориатического артрита на основании ультразвукового обследования суставов и молекулярно-генетических методов исследования что имеет огромное значение для педиатрии, дерматологии и ревматологии.

Присудить Чебышевой Светлане Николаевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 16 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 20 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени – 16, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
д.м.н., профессор

«17» апреля 2024 года



Олисова Ольга Юрьевна

Снарская Елена Сергеевна