

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Хлебниковой Альбины Николаевны, на диссертационную работу Чебышевой С.Н. 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

Актуальность диссертационной темы

Ювенильный псориатический артрит (юПсА), это междисциплинарная проблема, и изучением его занимаются педиатры, дерматологи и ревматологи. Дети, болевающие этой патологией в юном возрасте, при неверно или поздно поставленном диагнозе без учета особенностей течения и клиники этого заболевания, при несвоевременно назначенной терапии, могут стать инвалидами уже к периоду юности. Инвалидизация ребенка с юПсА это медико-социальная проблема, которая ложится тяжелым бременем на самого пациента, его родителей, государство и общество в целом. Поэтому изучение клинической картины и возможностей ранней диагностики юПсА как никогда актуальна и своевременна, эти знания дают возможность ребенку избежать инвалидизации и полноценно интегрироваться в общество.

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

Обоснованность научных положений диссертации Чебышевой С.Н. обеспечивается адекватными методами исследования, поставленными

целями и задачами, а также достаточным объемом изученного материала. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации проведенного исследования сформулированы четко, структурны, строго обоснованы и достоверны, имеют научное и практическое значение.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным материалом, обеспечена обоснованностью теоретических позиций, подтверждается представленным автором материалом, а именно репрезентативной выборкой пациентов, достаточным объемом наблюдений, использованием современных методов диагностики.

Впервые у детей изучена экспрессия генов рецепторов *TLR9* в мононуклеарных клетках у больных юПсА и проведен сравнительный анализ с пациентами с псориазом и группы контроля. Получены различия в уровнях экспрессии *TLR9* между пациентами с псориазом, юПсА и детьми группы контроля. При этом уровень экспрессии *TLR9* в иммунных клетках крови пациентов с юПсА превышал таковой у пациентов с тяжелой и среднетяжелой и легкой степенью псориаза, но статистически достоверных отличий не было выявлено. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что пациенты с псориазом и юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови. Высокий уровень экспрессии гена *TLR9* может стать маркером перехода к таргетной терапии больных псориазом и юПсА. В рамках диссертационного исследования 15 пациентам с юПсА, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов у которых был выше в 100 и более раз по отношению к контролю, была назначена терапия генно-инженерными препаратами. В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR9* снизился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Впервые показано, что у детей с юПсА отмечались очень высокие показатели уровня экспрессии гена *TLR2* ($p < 0,05$) в иммунных клетках крови

по сравнению с показателями экспрессии гена *TLR2* у детей группы контроля, что может свидетельствовать о значительной роли гена *TLR2* в воспалительном процессе у больных юПсА, участия в различных молекулярных путях совместно с провоспалительными цитокинами и управлении псориатическим процессом.

В исследовании был проанализирован уровень экспрессии гена *TLR2* в мононуклеарных клетках 15 пациентов с юПсА, которым была назначена терапия генно-инженерными препаратами. В результате терапии уровень экспрессии гена *TLR2* значительно снизился до уровня здорового контроля, что дает возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Выявлена зависимость вариантов юПсА в дебюте от пола и возраста пациентов, наследственности и провоцирующих факторов заболевания, выявлена характеристика особенностей суставных изменений в динамике со сменой характера суставного синдрома от дебюта до разгара заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Чебышевой С.Н. является оригинальным исследованием, имеющим существенное значение для науки и 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 у пациентов с псориазом на основе молекулярно-генетических методов исследования и УЗ-исследования суставов.

Показана возможность в качестве маркера эффективности терапии, использовать экспрессию генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR9*, *TLR2*.

Включен в учебную программу студентов по специальности «Лечебное дело» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета алгоритм ранней диагностики юПсА. Чебышева С.Н. создала базу данных детей с

псориазическим артритом и разработала памятку для родителей детей, страдающих псориазом.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту 2 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями» и пункту 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов» направлений исследований.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования Чебышевой С.Н. 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).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 231 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 5 приложений. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 74 рисунками (6 рисунков в приложениях). Список литературы состоит из 216 источников, в том числе 160 на

иностранных языках. В диссертационной работе приведены 4 клинических примера.

По объему, изложению и построению материала диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во введении автором ясно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, положения выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

В обзоре литературы проанализированы, имеющиеся в современной литературе данные по клиническим проявлениям, особенностям течения, диагностическим критериям ювенильного псориатического артрита, показаны клинические варианты псориаза у детей. В литературном обзоре освещены вопросы патогенеза псориаза и ювенильного псориатического артрита генетическая, нейрогенная и иммунная концепция патогенеза. Приводится обзор клинических исследований УЗИ суставов у детей и терапия псориаза и ювенильного псориатического артрита. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы, поставленной во введении диссертационной работы. Из обзора литературы видна целесообразность исследования автора.

Глава «Материалы и методы» включает описание материалов и методов исследования. В исследовании были использованы современные статистические методы параметрической, непараметрической статистики и статистического анализа в режиме реального времени. Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2- $\Delta\Delta\text{CT}$ (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени).

В этой главе дана общая характеристика клинических групп, критерии включения пациентов в исследование, описаны клинические и лабораторные методы обследования, индекс тяжести поражения псориазом PASI, степень активности заболевания, молекулярно-генетические

иностранных языках. В диссертационной работе приведены 4 клинических примера.

По объему, изложению и построению материала диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во введении автором ясно обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, положения выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость исследования, личный вклад автора.

В обзоре литературы проанализированы, имеющиеся в современной литературе данные по клиническим проявлениям, особенностям течения, диагностическим критериям ювенильного псориатического артрита, показаны клинические варианты псориаза у детей. В литературном обзоре освещены вопросы патогенеза псориаза и ювенильного псориатического артрита генетическая, нейрогенная и иммунная концепция патогенеза. Приводится обзор клинических исследований УЗИ суставов у детей и терапия псориаза и ювенильного псориатического артрита. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы, поставленной во введении диссертационной работы. Из обзора литературы видна целесообразность исследования автора.

Глава «Материалы и методы» включает описание материалов и методов исследования. В исследовании были использованы современные статистические методы параметрической, непараметрической статистики и статистического анализа в режиме реального времени. Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2- $\Delta\Delta\text{CT}$ (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени).

В этой главе дана общая характеристика клинических групп, критерии включения пациентов в исследование, описаны клинические и лабораторные методы обследования, индекс тяжести поражения псориазом PASI, степень активности заболевания, молекулярно-генетические

исследования, инструментальные методы исследования и применяемая терапия.

Диссертация основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 206 пациентов. Из них 155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей контрольной группы. Контрольную группу составили пациенты без каких-либо хронических воспалительных неинфекционных заболеваний кожи, в том числе псориаза в анамнезе, а также без заболевания суставов и без отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям кожи и ревматологической патологии. 96 пациентам (45 с юПсА, 31 с псориазом и 20 контрольной группы) было проведено молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*. 15 пациентам с юПсА, находящимся на генно-инженерной терапии через полгода после начала ее проведения, повторили молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*, а также использовали дополнительный метод анализа ИФА для *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*. 50 пациентам с юПсА проведена артросонография 178 суставов различной локализации с использованием УЗИ-прибора экспертного класса Volusion E8 с высокочастотным линейным датчиком.

Имеются три главы посвященные собственным исследованиям, в них показано, 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.

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%, $p < 0,005$).

В группе пациентов с псориазом (60%) стресс достоверно чаще являлся триггером заболевания по сравнению с группой детей с юПсА (36%) (P -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%, $p < 0,005$).

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%).

У детей с юПсА превалировал бляшечный псориаз он встречался с частотой 76%, каплевидный псориаз был выявлен у 12,8% больных. Псориаз волосистой части головы имел место у 36% детей. Псориазная ониходистрофия выявлена у 23,2% детей, у 19,2% больных наблюдался симптом «наперстка». Сочетанное поражение кожи и ногтевых пластин было выявлено у 20,8% пациентов. Структурных различий клинических форм псориаза у детей с юПсА и псориазом не выявлено. У 67,2% детей с юПсА

наблюдалось легкое течение псориаза (PASI<10 баллов), а у детей с псориазом легкое течение отмечалось в 29% случаев.

Убедительно доказано, что пациенты с псориазом с тяжелой и среднетяжелой степенью поражения по PASI по уровню экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках приближены к состоянию пациентов с ювенильным псориатическим артритом, в связи с чем высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* может стать маркером возможного развития суставного процесса у детей с псориазом и основанием для пересмотра терапии пациента. Особенно данные показатели важны у детей с легким течением кожного процесса, поскольку высокий уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* может свидетельствовать о начале поражения суставов.

Уровень экспрессии генов *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* в мононуклеарных клетках может стать маркером эффективности проводимой терапии генно-инженерными препаратами.

ИФА также можно использовать в качестве мониторинга уровней *TNF- α* , *IL-6*, *IL-17* при проведении терапии генно-инженерными препаратами.

В диссертационной работе показано, что УЗИ суставов является более чувствительным методом по сравнению с рентгенографией (особенно в первые годы заболевания). Так, увеличение синовиальной оболочки в виде диффузного утолщения определялось в 88,8% случаев при УЗИ суставов и в 23,6% случаев при рентгенографии, истончение хряща – в 12,4% случаев и 4,5% случаев соответственно, суставной выпот – в 93,3% и 25,8% случаев соответственно. У 8 пациентов благодаря УЗИ удалось выявить «субклинический синовит» (умеренное неравномерное истончение гиалинового хряща и выпот в суставной полости), хотя клинических и рентгенологических признаков патологии сустава не было. УЗИ суставов предпочтительно проводить детям, так как это неинвазивный метод, он не имеет противопоказаний, его можно проводить многократно, за один сеанс

можно посмотреть несколько суставов, этот метод не требует седации ребенка.

В обсуждении и заключении автор приводит сравнение полученных результатов с имеющимися данными отечественной и зарубежной литературы, дает краткое научное обобщение результатов диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам, научно обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат раскрывает основные положения диссертационного исследования. Содержание автореферата полностью соответствует выводам, изложенным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Оценивая диссертационную работу Чебышевой С.Н., следует отметить ее новизну и научно-практическую значимость. Текст диссертации логически структурирован. Изложен грамотным научным языком, качественно проиллюстрирован. Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

Заключение

Таким образом, 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 совершенствование алгоритма ранней диагностики ювенильного

псориазического артрита на основании молекулярно- генетических методов исследования и ультразвукового обследования суставов, что имеет огромное значение для педиатрии, дерматологии и ревматологии.

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 искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Профессор кафедры дерматовенерологии
и дерматоонкологии факультета
усовершенствования врачей
государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
доктор медицинских наук, профессор
3.1.23. Дерматовенерология

А.Н. Хлебникова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской
области «Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1
Телефон +7 (499) 674-07-09; адрес эл.почты: moniki@monikiweb.ru

Подпись *д.м.н., профессора Берестень Н.Ф.*
ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь института
д.м.н., профессор Берестень Н.Ф.
18.03.2024г.

