

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В.Тарасов

«» 20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Юдина Валерия Тимуровна, 1993 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное автономное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) в 2017 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №2079/АО выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности врача-ревматолога в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» по настоящее время.

Научный руководитель/научный консультант:

Жолобова Елена Спартаковна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Юдиной Валерии Тимуровны на тему «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры детских болезней Клинического института детского

здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Жолобовой Елены Спартаковны является законченным научно-квалификационным трудом, содержащим решение научной задачи по совершенствованию алгоритма ведения и оптимизации дифференциальной диагностики детей с юношеским идиопатическим артритом с системным началом, что имеет важное научно-практическое значение для педиатрии и детской ревматологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность проблемы дифференциальной диагностики у детей с подозрением на системный юношеский идиопатический артрит обусловлена отсутствием этиологического фактора заболевания, патогномоничных симптомов, специфических маркеров, а также сложностью патофизиологических механизмов развития заболевания. Учитывая данные особенности, необходимо исключить другие заболевания, прежде чем установить клинический диагноз. Для полноценной дифференциальной диагностики необходимо выполнить большое количество лабораторных и инструментальных тестов, что способствует удлинению интервала между дебютом заболевания и инициацией специфической противоревматической терапии. На основании данных литературы изучение уровня провоспалительных цитокинов у детей в группе лихорадок неясного генеза может способствовать более быстрой и точной диагностике заболевания, а также может стать отправной точкой при выборе таргетного антицитокинового препарата. В настоящее время основные генно-инженерные биологические препараты, используемые в терапии системного юношеского идиопатического артрита - блокаторы к рецепторам IL-1, IL-6, TNF- α . Важным аспектом в ведении таких пациентов является оценка эффективности терапии, а также хорошая переносимость. Чаще всего в лечении используется блокатор IL-6 (Тоцилизумаб). При выявлении побочных явлений (стойкая 2-х или 3-х

ростковая цитопения, аллергические реакции в т.ч. по типу анафилаксии) или рефрактерности, следующим этапом терапии является переключение на препараты из группы блокаторов IL-1. В нашей стране зарегистрировано 2 препарата из группы блокаторов к рецептору IL-1: канакинумаб и анакинра (последний зарегистрирован относительно недавно). Проанализировав научную литературу, можно прийти к выводу, что перспективы к достижению лекарственной и безлекарственной ремиссии у детей на монотерапии анакинрой достаточно высокие (до 75%), в то время как терапия тоцилизумабом позволяет достичь медикаментозной, но не безлекарственной ремиссии у ряда детей, предположительно в меньшем числе случаев. Таким образом, проблема изучения сравнительной эффективности разных групп антицитокиновых препаратов и исходов терапии в настоящий момент является актуальной.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, проведен анализ данных отечественных и зарубежных источников литературы, разработан дизайн исследования, реализован предварительно согласованный с этическим комитетом план исследования, проведен анализ результатов исследования с определением их научной и клинической значимости, сделаны научные выводы, изложены практические рекомендации, оформлена и апробирована работа. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования.

Автором проведен анализ выписных эпикризов и историй болезней пациентов с системным юношеским артритом, включающих данные лабораторных исследований (клинический анализ крови, биохимический расширенный анализ крови, иммунологическое исследование – определение уровня иммуноглобулинов класса А, М, G; определение аутоиммунных антител, определение цитокинового профиля, миелограмма) и

инструментальных исследований (ультразвуковое исследование внутренних органов и суставов, компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенологическое исследование суставов, магнитно-резонансная томография пораженных суставов), клинико-анамнестические данные (ответ на терапию, время достижения ремиссии у пациентов). Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом и другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза осуществлялись лично Юдиной Валерией Тимуровной в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования. Автор провел статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (в исследование были включены данные 113 пациентов), применением современных методов исследования (ультразвуковые исследование, рентгенологические исследования, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию), которые соответствуют целям работы и поставленным задачам. Сформулированные в тексте диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных, продемонстрированных в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа методами вариационной статистики с использованием критерия Шапиро–Уилка, критерия хи-квадрат Пирсона, непараметрический одновыборочного критерия Вилкоксона, для определения оптимального уровня вероятности для прогнозирования предполагаемого события использовали индекс Юдена, чувствительность и специфичность модели оценивалась при помощи ROC-анализа, также использовался регрессионный анализ для оценки

специфичности и чувствительности критериев ILAR и PRINTO. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,005$ с помощью программы IBM SPSS Statistics.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проанализированы и систематизированы клинические и лабораторные данные пациентов с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом «юношеский артрит с системным началом» и дополнен алгоритм дифференциальной диагностики.

Систематизированы клинические проявления, характерные для системного юношеского идиопатического артрита и проанализирована специфичность симптомов при сравнении с другими заболеваниями из группы лихорадок неясного генеза. Оценены уровни провоспалительных маркеров с целью более точного проведения дифференциальной диагностики и сокращения ее этапов. Проведен анализ предикторов развития синдрома активации макрофагов при помощи определения уровня цитокинов в сыворотке крови. Проведен анализ исходов заболевания при применении противоревматической терапии (глюкокортикостероидными (ГКС) и цитостатическими препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБп), включая их комбинацию) на основании ретроспективного анализа.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Проведен анализ предикторов развития синдрома активации макрофагов при помощи определения уровня цитокинов в сыворотке крови. Выявлены наиболее специфичные маркеры для системного юношеского идиопатического артрита. Проведен анализ исходов заболевания при применении противоревматической терапии (ГКС, цитостатической, ГИБп, включая их комбинацию) на основании ретроспективного анализа.

В работе Юдиной Валерии Тимуровны проведена оценка демографических анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у детей с системным юношеским идиопатическим

артритом. Определена диагностическая ценность определения интерлейкина 18 типа, как наиболее специфичного маркера при подозрении на сЮИА и маркера риска развития синдрома активации макрофагов. Проведена оценка эффективности терапии среди генно-инженерных биологических препаратов у детей с сЮИА.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Полученные данные являются основой для дальнейшего изучения патогенеза системного юношеского идиопатического артрита. Были проанализированы демографические особенности, лабораторные данные всех пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом и пациентов из группы лихорадок неясного генеза. Проведен анализ специфичности и чувствительности критериев ILAR и PRINTO. Изучен цитокиновый профиль у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом. Полученные данные позволили определить наиболее высокую специфичность и чувствительность взаимного использования критериев ILAR и PRINTO у пациентов с подозрением на системный юношеский идиопатический артрит.

Полученные в исследовании данные в ходе изучения цитокинового профиля позволили выявить наиболее специфичные для сЮИА маркеры, такие как IL-18 и IL-8 типа, что может быть использовано в дальнейшем как дополнительный маркер при дифференциальной диагностике сЮИА от других заболеваний из группы лихорадок неясного генеза. Выявлен уровень IL-18 типа, при котором повышается риск развития синдрома активации макрофагов.

Основные положения и результаты диссертации отражены в 6 научных работах, опубликованных в рецензируемых изданиях.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Юдиной Валерии Тимуровны на тему «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» внедрены в лечебный процесс отделения детской ревматологии государственного бюджетного учреждения

здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Акт о внедрении б/н от 03.02.2025 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Юдиной Валерии Тимуровны на тему «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Педиатрия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело. Акт о внедрении №550 от 25.11.2024 г.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» (исполнитель – Юдина Валерия Тимуровна). Выписка из протокола № 02-23 очередного заседания Локального этического Комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 26.06.2024 г.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.21. Педиатрия: пункту 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; пункту 5. Разработка научных, методологических и практических подходов к ведению детей с врожденными пороками развития, наследственно

обусловленными болезнями и нарушениями обмена веществ;
пункту 6. Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных (Scopus, PubMed):

1. Short-term and medium-term clinical outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children: a prospective observational cohort study / Glazyrina A, Zholobova E, Iakovleva E, Bobkova P, Krasnaya E, Kovygina K, Romanova O, Blyuss O, Tutelman K, Petrova P, Bairashevskaja A, Rumyantsev M, Korsunskiy A, Kondrikova E, Nargizyan A, Yusupova V, Korobyants E, Sologub A, Kurbanova S, Suvorov A, Sigfrid L, Buonsenso D, Peroni D, McArdle A, Comberiat P, Munblit D// Italian Journal of Pediatrics. 2024. № 1 (50). С. 1–9. [PubMed, Scopus]
2. Юношеский артрит с системным началом: эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика в реальной практике (результаты двуцентрового ретроспективного когортного исследования) / В.Т. Юсупова, Е.С. Жолобова, С.Х. Курбанова, М.Н. Николаева, В.А. Серая, Е.Ю. Афонина, А.К. Наргизян, С.И. Валиева// Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2024. № 2 (103). С. 52–60. [Scopus]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? / Валиева С.И., Глазырина А.А., Кулешов Н.Н., Дзис М.С., Курбанова С.Х., Сологуб А.С., Коробьянц Е.А., Юсупова В.Т.// Современная ревматология. 2019. № 3 (13). С. 45–50. [Scopus]

2. Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с системным ювенильным артритом / Жолобова Е.С., Юсупова В.Т., Афонина Е.Ю., Серая В.А., Николаева М.Н., Дзис М.С., Суховьёва О.Г., Курбанова С.Х., Валиева С.И.//Consilium Medicum 2023. № 8 (25). С. 530–534.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Интерлейкиновый профиль у детей с юношеским идиопатическим артритом с системным началом//Сборник тезисов приуроченной к международной XVII Научно-практической конференции совершенствование педиатрической практики. «От простого к сложному»//2023, г. Москва, С. 35
2. Interleukin profile in children with juvenile idiopathic arthritis with systemic onset//сборник тезисов PRES//2023, г. Стокгольм, с. 390

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Юношеский артрит с системным началом. Сложности дифференциальной диагностики / XVII международная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (2022 г., Москва);
2. Клиническая картина системной формы ювенильного идиопатического артрита / XVIII международная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (2023 г., Москва);
3. Системная форма ЮИА клиника, дифференциальная диагностика / X юбилейный московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (2024 г., Москва).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом

от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Юдиной Валерии Тимуровны на тему «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» - 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 04.02.2025 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
Клинического института детского здоровья
имени Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



Н.А. Геппе