

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Малиевского Виктора Артуровича, на диссертационную работу Чебышевой С.Н. на тему «Ювенильный псориазический артрит: особенности клинической картины, ранняя диагностика и подходы к терапии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, представленную в диссертационный совет 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)

Актуальность диссертационной темы

Ревматические заболевания у детей являются важной медико-социальной проблемой современного общества, значимость которой определяется быстрым, прогрессирующим течением этих заболеваний, снижением качества жизни, высоким уровнем инвалидизации. Исходы многих ревматических заболеваний, в том числе ювенильного псориазического артрита, напрямую зависят от своевременной диагностики и лечения. В России общая заболеваемость детей псориазом в возрасте от рождения до 14 лет в 2016 г. составила 74,6 на 100 тыс. детского населения, среди них, артропатические формы составляли 9,23 на 100 тыс. детского населения; общая заболеваемость подростков в 2016 г. составила 316,6 на 100 тыс. подростков, из них артропатические формы псориаза составили 9,23 на 100 тыс. детей.

Удельный вес ювенильного псориазического артрита в структуре ювенильных идиопатических артритов у детей по данным литературы и различных регистров колеблется от 0,4 до 9%. Существенные различия в

показателях распространенности ювенильного идиопатического артрита свидетельствуют о сложности диагностики данного заболевания и отсутствии единых классификационных критериев. Учитывая вышеизложенное, работа Чебышевой С.Н., посвященная изучению особенностей клинического течения и ранней диагностике ювенильного псориатического артрита, является своевременной и актуальной.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным материалом, проведенным статистическим анализом с применением современных методов статистической обработки информации. Выводы логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, научно аргументированы и имеют научно практическую значимость.

Достоверность и новизна исследований и полученных результатов

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

В исследовании впервые:

У пациентов детского возраста изучена экспрессия генов рецепторов *TLR9* в мононуклеарных клетках у больных юПсА и проведен сравнительный анализ с пациентами с псориазом и группы контроля. Полученные результаты, позволяют сделать вывод, что дети с псориазом и юПсА отличаются очень высоким уровнем экспрессии гена *TLR9* в иммунных клетках крови, что может служить маркером усиления терапии больных псориазом и юПсА, а так же уровень экспрессии гена *TLR9* можно использовать в качестве маркера эффективности терапии.

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 говорит о значительной роли гена *TLR2* в воспалительном процессе у больных юПсА и дает возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

Дебют юПсА зависит от возраста и пола пациентов: у девочек и мальчиков раннего возраста преобладает олигоартрит, у подростков-девочек – ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант, у мальчиков-подростков – спондилоартрит с поражением периферических суставов. Вариант дебюта юПсА взаимосвязан с провоцирующими факторами заболевания (стресс, инфекция) и наследственностью по ревматическим заболеваниям или псориазу.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, имеют значимость для педиатрии и представляют собой научный интерес. Практическая значимость не вызывает сомнений, так как работа направлена на совершенствование ранней диагностики ювенильного псориатического артрита.

Разработан и внедрен в работу Сеченовского центра материнства и детства (Сеченовский Университет) новый алгоритм ранней диагностики юПсА у пациентов с псориазом на основе УЗ-исследования суставов и молекулярно-генетических методов исследования.

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

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). Создана памятка для родителей детей с псориазом. Создана база данных пациентов с юПсА.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует 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

Результаты выполненного исследования полностью отражены в 23 печатных работах, 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 компьютерного текста, состоит из введения, обзора 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.

По структуре диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Во введение автором убедительно доказана актуальности исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Обоснованы научная новизна и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту, результаты апробации диссертации.

Обзор литературы посвящен анализу литературных данных по теме исследования. Обзор литературы представлен в соответствии с целью и задачами диссертации. На основании имеющихся отечественных и зарубежных публикаций автором освещены современные данные по клиническим проявлениям, особенностям течения, диагностическим критериям ювенильного псориатического артрита, показаны клинические варианты псориаза у детей. Так же 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.

В главе «Материалы и методы» отражена общая характеристика клинических групп, даны критерии включения больных 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.

В работе использованы современные методы параметрической и непараметрической статистики с использованием и статистического анализа в режиме реального времени. Данные полученные, в исследовании вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации. Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2- $\Delta\Delta$ СТ (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени)

Диссертация основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 206 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства и филиале ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Клиника им. В.Г. Короленко». Из них 155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей вошли в контрольную группу. 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 и 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, находящихся 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.

Главы, посвященные собственным исследованиям, содержат интересный, качественно обработанный материал и грамотный его анализ. В работе показано, что для клинической картины юПсА характерно развитие суставного синдрома от асимметричного олигоартрита в дебюте до ревматоидоподобного (полиартикулярного) через 5 лет от начала болезни с вовлечением в процесс как крупных так и мелких суставов кистей и стоп с высокой частотой дактилитов и энтезитов

Установлено, что дебют юПсА зависит от возраста и пола пациентов: асимметричный олигоартрит в дебюте встречается у девочек и мальчиков приблизительно с одинаковой частотой, ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант наблюдается чаще у девочек, а у мальчиков – спондилоартрит с поражением периферических суставов. Выявлена взаимосвязь с вариантом дебюта суставного синдрома с провоцирующим фактором заболевания: при ревматоидоподобном варианте чаще в качестве провоцирующего фактора выступает стресс при спондилоартрите выше доля инфекционного фактора.

Оценена связь с наследственностью: у детей с олигоартикулярным вариантом дебюта чаще выявлялись отягощенная наследственность по псориазу отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям чаще встречалась у детей со спондилоартритом с поражением периферических суставов.

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, 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. Но для диагностики артрита у пациентов с псориазом ориентироваться нужно и на высокий уровень экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* у пациентов легким течением псориаза.

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.

УЗИ суставов является более чувствительным методом по сравнению с рентгенографией (особенно в первые годы заболевания). Поэтому УЗИ следует использовать в качестве мониторинга для оценки эффективности базисной терапии, и в качестве скрининга для выявления первых признаков артрита. А также - при динамическом наблюдении за получаемой терапией, у пациентов с юПсА и в качестве скрининга у пациентов с псориазом.

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 написан в соответствии с требованиями к его оформлению, содержание полностью отражает основные положения и выводы диссертации

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам проведенного исследования можно отнести его новизну и научно-практическую значимость. Работа написана грамотным научным языком, хорошо структурирована и иллюстрирована. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки.

Выводы в целом отражают цель и задачи. Четко сформулированы практические рекомендации.

В процессе ознакомления с диссертационной работой замечаний не возникло.

В процессе рецензирования возник ряд вопросов дискуссионного характера:

1. Не являются ли отдельные варианты ювенильного псориатического артрита (особенно олигоартикулярные) комбинацией псориаза и ювенильного идиопатического артрита?

2. Отмечался ли в Вашей выборке пациентов параллелизм между выраженностью кожного и суставного синдромов?

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 псориатического артрита на основании ультразвукового обследования суставов и молекулярно - генетических методов исследования 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.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,

д.м.н., профессор:

3.1.21. Педиатрия

Малиевский Виктор Артурович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел. 8(347)2721160; www.bashgmu.ru; rectorat@bashgmu.ru

18 марта 2024 года

