

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Зоновой Елены Владимировны, 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**

Известно, что большинство ревматических заболеваний дебютируют в детском возрасте и имеют тенденцию к хроническому течению. Судьба пациента с ревматической патологией, к которой и относится ювенильный псориатический артрит, начавшейся в раннем возрасте, нередко решается уже на этапе детства и юности. Именно хронический, прогрессирующий характер течения обуславливает социальную значимость этой проблемы, так как нередко уже в детском возрасте приводит к инвалидизации. Наблюдение пациентов с ювенильным псориатическим артритом, увеличение результативности ранней диагностики этого заболевания для раннего назначения терапии являются важнейшими задачами и требуют пристального внимания со стороны медицинской общественности и государства.

### **Степень обоснованности научных положений,**

#### **выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достаточный объем клинического материала, использование современных методик диагностических исследований и обработки полученных результатов подтверждают обоснованность научных положений и рекомендаций.

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 на группе пациентов детского возраста (96 детей) изучена экспрессия генов рецепторов *TLR9* в мононуклеарных клетках у больных юПсА и проведен сравнительный анализ с пациентами с псориазом и группы контроля. Определено, 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 экспресс гена *TLR9* можно использовать при мониторинговании 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 говорит о большой роли гена *TLR2* в воспалительном процессе у больных юПсА и дает возможность использования данного показателя при мониторинговании эффективности терапии.

Впервые показано, что вариант дебют ювенильного псориатического артрита зависит не только от пола и возраста пациентов (у девочек и мальчиков раннего возраста преобладает олигоартрит, у подростков-девочек – ревматоидоподобный (полиартикулярный) вариант, у мальчиков-подростков – спондилоартрит с поражением периферических суставов), но и взаимосвязан с провоцирующими факторами заболевания (стресс, инфекция) и наследственностью по ревматическим заболеваниям или псориазу (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 %).

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Представленная работа является оригинальным исследованием, имеющим существенное значение для науки и практики. Материалы исследования направлены на совершенствование ранней диагностики ювенильного псориатического артрита и изучения особенностей клинического течения этого заболевания на современном этапе.

Основные положения диссертационного исследования Чебышевой С. Н. внедрены в работу ревматологического отделения Сеченовского центра материнства и детства (новый алгоритм ранней диагностики юПсА на основе УЗ-исследования суставов и молекулярно-генетических методов исследования).

В диссертационной работе продемонстрирована возможность использования экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *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**

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

Введение содержит обоснование актуальности исследования, четко сформулированы цель и задачи, отражающие название работы. Автором в лаконичной форме приведены основные характеристики работы, результаты ее апробации.

В обзоре литературы на основании отечественных и зарубежных источников отражены, имеющиеся в литературе 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. Обзор литературы дает возможность оценить современное состояние проблемы, поставленной во введении диссертационной работы. Из обзора литературы видна целесообразность исследования автора. Глава написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Нареканий не вызывает.

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. Полученные данные исследования вводились в электронные таблицы. Результаты ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2- $\Delta\Delta\text{CT}$  (Статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени)

В главе 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.

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 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, 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.

Главы, посвященные собственным исследованиям, содержат интересный материал и грамотный его анализ.

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.

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 псориазическим артритом, высокий

уровень экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *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- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9* у пациентов легким течением псориаза.

Уровень экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *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- $\alpha$* , *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). Шанс выявить увеличение количества внутрисуставной жидкости при артрозонографии в 20 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить однородный выпот при УЗИ-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 артрозонографии в 14 раз выше, чем при рентгенологическом исследовании. Шанс выявить истончение гиалинового хряща при УЗИ-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, за один сеанс можно посмотреть несколько суставов, этот метод не требует седации ребенка.

В обсуждениях 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. Имеются стилистические погрешности. Не умоляющих достоинств работы.

### **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 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 терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент  
3.1.27. Ревматология



Е. В. Зонова

Подпись Зоновой Е. В. заверяю,  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ  
Минздрава России  
д-р мед. наук, профессор



М. Ф. Осипенко

*13 марта 2024 года*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091 Сибирский федеральный округ, Новосибирская область,  
г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52  
Телефон : (383) 2222596, : (383) 2020252  
E-mail: 2222596@bk.ru; Web-сайт: <http://www.ngmu.ru/>