

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава России

д.м.н., доцент
Мирзаев К.Б.



« 27 » мая 2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы Юдиной Валерии Тимуровны на тему: «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания», представленной к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы. Юношеский идиопатический артрит является одним из часто встречающихся заболеваний в ревматологической практике. Системный юношеский идиопатический артрит (сЮИА) относится к группе юношеского идиопатического артрита, однако патогенетически имеет определенные различия и сходства, как с аутоиммунными, так и с аутовоспалительными заболеваниями. Дифференциальная диагностика сложна ввиду отсутствия какого-то специфического, характерного симптома и/или лабораторного показателя для сЮИА. Не все дети имеют суставной синдром в дебюте заболевания, что осложняет диагностику и требует исключения лимфопролиферативных, онкогематологических, аутовоспалительных, инфекционных болезней, мультисистемного воспалительного синдрома и других ревматических болезней. Нередко необходимо исключать язвенный колит, болезнь Крона. Это необходимо делать перед назначением

базисных противоревматических, генно-инженерных биологических препаратов и гормональной терапии. С учетом большого объема диагностических исследований время постановки диагноза зачастую удлиняется. Работа Юдиной В.Т., посвященная изучению особенностей клинического течения и ранней диагностике сЮИА, является своевременной и актуальной. Проведенное исследование позволит определить факторы риска развития сЮИА, оптимизировать диагностику и лечение и приблизиться к таргетному выбору ГИБП с целью избежания «переключения» терапии и формирования рефрактерного течения заболевания на фоне уже подобранной терапии.

Связь работы с планом соответствующей отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационная работа Юдиной В.Т. имеет тесную связь с педиатрией, посвящена совершенствованию алгоритма ведения и подбору патогенетической терапии пациентам с сЮИА. Диссертация 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 сопровождении детей с острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных).

Новизна исследования и полученных результатов. Диссертант впервые проанализировал клинико-демографические и лабораторно-инструментальные особенности детей с сЮИА, определил специфичность и чувствительность критериев ILAR и PRINTO, провел изучение цитокинового профиля и сравнил полученные данные с таковыми у пациентов из группы контроля. Выявлены наиболее специфичные маркеры системного юношеского идиопатического артрита, а также определен риск развития синдрома активации макрофагов. Впервые, на основании ретроспективного анализа проведен анализ исходов заболевания при применении

противоревматической терапии (ГКС, цитостатической, ГИБТ включая их комбинацию).

Значимость для науки практики полученных автором результатов. Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, имеют несомненную значимость для педиатрии и представляют научный интерес. Практическая значимость не вызывает сомнений, так как работа направлена на совершенствование и оптимизацию дифференциальной диагностики сЮИА и других заболеваний из группы лихорадок неясного генеза. Проведена оценка клинических критериев для диагностики сЮИА ILAR и PRINTO. Показана возможность использования интерлейкина 18 типа, как вспомогательного маркера на этапе дифференциальной диагностики. Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации Юдиной В.Т. внедрены в лечебный процесс отделения ревматологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», детского ревматологического отделения №1 и №2 Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора несомненен, поскольку автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, формулировки и обобщении научных результатов. Диссертант провел анализ научной литературы по изучаемой теме и обосновал актуальность работы, сформировал цель и задачи исследования, определил методологию диссертационного исследования. Юдина Валерия Тимуровна принимала личное участие в анализе медицинской документации детей с сЮИА. Автором самостоятельно подготовлена и зарегистрирована база данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных данных, осуществлена интерпретация результатов, сформированы выводы и практические рекомендации, проведен алгоритм дифференциальной

диагностики пациентов с сЮИА. Юдина В.Т. подготовила основные публикации по теме диссертации, а также представила результаты диссертационного исследования на отечественных конференциях и конгрессах.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации. Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Юдиной В.Т. могут быть использованы в практической работе врачей-педиатров, врачей-ревматологов амбулаторного и стационарного звена, а также включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Педиатрия», «Лечебное дело», «Ревматология». Научные положения, выводы и рекомендации представленной диссертационной работы в настоящее время используются в учебном процессе кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации. По результатам исследования автором опубликовано 6 печатных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 3, иные публикации по результатам исследования – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации в целом. Диссертационная работа Юдиной В.Т. оформлена в соответствии с требованием ГОСТ и имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, результаты и обсуждения, заключение и выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы представлен 142 источниками, из которых 37 отечественных и 105 зарубежных. Диссертация

изложена на 144 страницах машинописного текста и содержит 24 таблицы и 20 рисунков и 3 клиническими наблюдениями. По структуре диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во введении автором убедительно доказана актуальность исследуемой проблемы, что позволило определить цель и задачи исследования. Обоснованы научная новизна и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту, результаты апробации диссертации.

Обзор литературы посвящен анализу современных литературных данных по теме диссертационного исследования. Представлены современные данные по клиническим проявлениям, особенностям течения, диагностическим критериям сЮИА ILAR и PRINTO. В литературном обзоре обсуждаются вопросы патогенеза, эпидемиологии, даны демографические характеристики сЮИА, показана роль интерлейкина-18 (IL-18) в развитии сЮИА и САМ, сформулированы современные подходы к терапии сЮИА.

В главе «Материалы и методы» отражена общая характеристика клинических групп, даны критерии включения и исключения больных в исследование, представлены клинические и лабораторные методы обследования, иммуноферментные исследования, инструментальные методы исследования и применяемая терапия. В диссертационной работе использованы современные методы параметрической и непараметрической статистики, статистического анализа в режиме реального времени. Чувствительность и специфичность модели оценивалась при помощи ROC-анализа. Диссертация основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 113 пациентов, наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства и ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ. Из них 113 больных (75 с сЮИА и 38 лихорадки неясного генеза) вошли в ретроспективное исследование, 32 пациентов (из них 18 детей сЮИА и 14 детей с лихорадками неясного генеза) вошли в группу проспективного исследования.

Главы, посвященные собственным исследованиям, содержат качественно обработанный материал. Автором проанализированы демографические данные пациентов с сЮИА: мальчики и девочки страдают им в приблизительно равных процентах случаев. Медиана дебюта заболевания составляет 5 лет, не выявлено сезонности заболевания. Проведен анализ наиболее часто встречающихся клинических симптомов заболеваний из группы лихорадок неясного генеза. Наличие артрита и лимфаденопатии достоверно характерно для сЮИА. Сроки формирования артрита у больных сЮИА в дебюте заболевания составили 4 месяца. Чаще всего в дебюте системные формы приходится дифференцировать с инфекционными заболеваниями и аллергическими реакциями. Показано, что наиболее высокой чувствительностью обладают критерии PRINTO (94,8%) по сравнению с критериями ILAR (54,4%), в то время как критерии ILAR имеют большую специфичность (84,2%). При использовании обоих критериев чувствительность возрастает до 98,5%. IL-18 оказался наиболее чувствительным и специфичным маркером для сЮИА и сЮИА, осложненном синдромом активации макрофагов. При достижении уровня IL-18 выше 1549 пг/мл можно подозревать риск развития синдрома активации макрофагов.

Диссертантом проанализирована эффективность медикаментозной терапии. Наиболее часто используются группы препаратов блокаторов IL-6 и IL-1 типов (тоцилизумаб и канакинумаб). Среди цитостатиков широко применяется метотрексат и циклоспорин. Также с целью индукции ремиссии применяется ВВИГ, неактивная стадия заболевания к первому году жизни достигнута у 80% пациентов, причинами переключения ГИБП явились нежелательные явления раннее подобранной терапии и неэффективность терапии. Исходя из патогенеза сЮИА наибольший интерес в качестве терапии первой линии представляет ингибитор IL-18 типа, в настоящее время проводятся клинические исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам, научно

обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. К достоинствам проведенного исследования можно отнести его новизну и научно-практическую значимость. Работа написана 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. Текст диссертации соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации и оформлен по правилам ГОСТ Р 7.0.11-2011. Работа выполнена на высоком методическом уровне и представляет собой целостный и качественный научный труд.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Юдиной Валерии Тимуровны на тему: «Юношеский идиопатический артрит с системным началом, дифференциальная диагностика, патогенетическая терапия и исходы заболевания», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Жолобовой Елены Спартаковны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача – оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики сЮИА.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Юдина Валерия Тимуровна, достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, заслуженным врачом РФ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России доктором медицинских наук, профессором Захаровой Ириной Николаевной, обсужден и утвержден на заседании кафедры от 24 мая 2025 года, протокол № 17.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой имени академика Г.Н. Сперанского,
заслуженный врач РФ
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

И.Н. Захарова

Подпись Захаровой И.Н. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Чеботарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1
Тел. (495) 680-05-99
<https://www.rmanpo.ru>
e-mail: rmanpo@rmanpo.ru



Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку персональных данных

« _____ » _____ 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаев К. Б. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

д. м. н., профессор

_____ Т.А. Чеботарёва



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Тел: + 7 (499) 252-21-04, Электронная почта: tmaro@tmaro.ru