

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый проректор -  
проректор по научной работе  
РУДН, д.м.н., профессор,  
член-корреспондент РАН  
А.А. Костин



*Сейдита* 2024 г.

## **ОТЗЫВ**

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Чебышевой Светланы Николаевны на тему «Ювенильный псориатический артрит: особенности клинической картины, ранняя диагностика и подходы к терапии», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

### **Актуальность диссертационной темы**

Псориаз – это хроническое генетически детерминированное заболевание, частота встречаемости которого варьирует от 8,5% у взрослого до 2% у детского населения во всем мире. Известно, что треть пациентов с псориазом заболевает в возрасте до 17 лет, поэтому это заболевание является одним из наиболее часто встречающихся дерматозов детского возраста. Постановка диагноза псориаза в настоящее время является непростой задачей, так как бляшки нередко просматриваются или устанавливаются неправильные диагнозы. Увеличение случаев псориаза в детском возрасте коррелирует с

ростом тяжелых и торпидных к терапии форм данного дерматоза, что ведет к снижению качества жизни и даже инвалидизации пациентов. На долю ювенильного псориатического артрита (юПсА) у детей приходится от 4 до 9% от всех ювенильных артритов. По данным Многоцентрового регистра Союза педиатров в России, доля юПсА составляет 0,4% в общей структуре ювенильного идиопатического артрита (ЮИА). По данным Московского регистра, среди пациентов с ЮИА больные с юПсА встречаются с частотой 1%. В Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» это заболевание было зарегистрировано у 6% детей среди всех пациентов с ЮИА. Высокая распространенность псориаза и возможная трансформация в ювенильный псориатический артрит, трудности диагностического поиска, и поздняя постановка диагноза, ведущая к инвалидизации пациента, определяет актуальность этой работы.

### **Связь работы с планом, соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Чебышевой С.Н. имеет тесную связь с одним из главных направлений отечественной педиатрии, а именно ранним выявлением хронических неинфекционных заболеваний среди детей, а следовательно и ранним назначением адекватной терапии, что может вести к снижению уровня инвалидизации детей. 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.

## Новизна исследований и полученных результатов

Впервые в педиатрической практике 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.

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. 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 результате терапии уровень экспрессии гена *TLR9* в мононуклеарных клетках больных псориатическим артритом значительно 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 при псориатическом процессе.

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* в мононуклеарных клетках больных юПсА значительно

снижился до уровня здорового контроля, что указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера эффективности терапии.

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

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 УЗ-исследования суставов и молекулярно-генетических методов исследования.

Доказана возможность использования уровня 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.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автор принимала личное участие в анализе историй болезни детей с юПсА, псориазом и пациентов группы контроля, наборе материала для молекулярно-генетических исследований, интерпретации УЗ-исследования суставов.

В работе автором лично проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием предложенного алгоритма ранней диагностики юПсА.

### **Публикации по теме диссертации**

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, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, из них 1 обзор (Q1); 7 иных публикаций по теме диссертационного исследования, из них 2 в сборниках международных конференций (Q1) и 2 монографии.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 231 страницах машинописного 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.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, цель и задачи сформулированы четко, отражают тему работы. Автором приведены основные характеристики работы и результаты ее апробации.

Обзор литературы содержит современные данные о клинических проявлениях, особенностях течения, диагностических критериях ювенильного псориатического артрита; приведены клинические варианты псориаза у детей.

Описаны патогенез псориаза и ювенильного псориатического артрита, генетическая, нейрогенная и иммунная концепция патогенеза, представлен обзор клинических исследований УЗИ суставов у детей и терапия псориаза и ювенильного псориатического артрита.

Диссертационная работа основана на анализе клинико-демографических данных историй болезни 206 пациентов (155 больных с юПсА, 31 пациент с псориазом и 20 детей, вошедших в контрольную группу), наблюдавшихся в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)» и филиале ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» «Клиника им. В.Г. Короленко». 96 пациентам (45 с юПсА, 31 с псориазом и 20 контрольной группы) было проведено молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*. 15 пациентам с юПсА, находящимся на генно-инженерной терапии, через полгода после ее начала, повторили молекулярно-генетическое исследование экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR2*, *TLR9*, а также использовали дополнительный метод анализа ИФА с определением *TNF- $\alpha$* , *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.

Представлена общая характеристика клинических групп, критерии включения больных в исследование - клинические и лабораторные методы обследования, индекс тяжести поражения псориазом PASI, степень активности заболевания, молекулярно-генетическое исследование. Инструментальные методы исследования и применяемая терапия.

Следует отметить современный статистический анализ на протяжении всей работы. Применялись стандартные методы параметрической и непараметрической статистики с использованием и статистического анализа в режиме реального времени. Все полученные данные вводились в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации. Результаты

ПЦР молекулярно-генетических исследований анализировали с использованием метода 2-ΔΔСТ (статистический анализ данных ПЦР в режиме реального времени).

Хорошо и достоверно представлены клинические проявления пациентов с юПсА: демографические показатели, характеристика особенностей суставных изменений в динамике со сменой характера суставного синдрома от дебюта до разгара заболевания. Выявлена зависимость дебюта заболевания от отягощенной наследственности. Детально охарактеризован кожный синдром и его течение, а также увеит у пациентов. Логично заключение, что УЗИ суставов является более чувствительным методом, по сравнению с рентгенографией, особенно при ранних сроках заболевания ребенка. Поэтому УЗИ рекомендуется использовать и в качестве мониторинга для оценки эффективности базисной терапии, и в качестве скрининга для выявления первых признаков артрита. Безусловно новым и своевременным является анализ данных молекулярно-генетического исследования пациентов с юПсА и псориазом. Изучен уровень экспрессии генов *TNF-α*, *IL-6*, *IL-17*, *TLR-2*, *TLR-9* в мононуклеарных клетках крови больных юПсА и псориазом с целью на молекулярном уровне дифференцировать эти два заболевания.

В главе «Заключение» приводится сравнение полученных данных с рядом отечественных и зарубежных исследований.

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

Несомненным украшением работы являются четыре клинических примера и «Памятка для родителей детей, больных псориазом».

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к написанию диссертаций и авторефератов ГОСТ Р7.0.11-2011. Работа написана стилистически грамотно и легко читается. В диссертационной работе использованы современные методы статистической

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

### **Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования в учебных целях**

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело»

В настоящее время основные положения диссертации 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) по дисциплине «Педиатрия» по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

### **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 совершенствования ранней диагностики ювенильного псориатического артрита на основании ультразвукового обследования суставов и молекулярно-генетического исследования экспрессии генов *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *TLR-2*, *TLR-9*, что имеет огромное значение для педиатрии.

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 ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, доцентом Овсянниковым Дмитрием Юрьевичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 11 от «5» марта 2024 года.

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой педиатрии  
медицинского института РУДН  
доктор медицинских наук, доцент  
(3.1.21. Педиатрия)

Директор медицинского института  
РУДН, доктор медицинских наук

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

  
Д.Ю. Овсянников

  
А.Ю. Абрамов

