

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Губкина Сергея Владимировича
на диссертацию Лешко Юлии Юрьевны «Прогнозирование развития
псориатического артрита у пациентов с псориазом», представленную к защите в
совет Д 03.18.09 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.22 – ревматология

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которой она представлена к защите

Диссертация Лешко Юлии Юрьевны «Прогнозирование развития псориатического артрита у пациентов с псориазом» является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, которая по своему содержанию соответствует специальности 14.01.22 – ревматология и отрасли «медицинские науки», а именно п.10 «Серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилит, псориатическая артропатия, болезнь (синдром) Рейтера, энтеропатические артропатии и другие)» и п.31 «Разработка и усовершенствование неинвазивных и инвазивных диагностических и лечебных технологий в ревматологии» области исследования паспорта специальности, утвержденного приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 16.01.2019 № 16.

Название диссертации соответствует ее содержанию, отражает суть поставленной цели и задач исследования, а также полученных результатов, выдвигаемых на защиту положений и выводов работы.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Лешко Юлии Юрьевны «Прогнозирование развития псориатического артрита у пациентов с псориазом» посвящена актуальной проблеме ревматологии – диагностике псориатического артрита у пациентов с псориазом до появления типичного суставного синдрома. Псориатический артрит – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом. Помимо поражения опорно-двигательного аппарата и кожных покровов, псориатический артрит характеризуется появлением внесуставных проявлений (например, увеита и воспалительных заболеваний кишечника) и сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на течение патологического процесса. У значительной части пациентов с псориатическим артритом (40-60%) наблюдается стремительное развитие заболевания в начальный период, приводящее к

разрушению суставов. Следовательно, своевременное диагностирование псориатического артрита и адекватное лечение играют ключевую роль в предотвращении дальнейшего повреждения суставных поверхностей. Существование диагностического окна, охватывающего период между возникновением кожных симптомов псориаза и началом суставных проявлений, предоставляет ценную возможность для превентивного вмешательства и предотвращения развития псориатического артрита у пациентов с псориазом. В 2023 году Европейская противоревматическая лига (EULAR) определила новую концепцию развития псориатического артрита, включающую три фазы: преклиническую, субклиническую и продромальную. Именно фаза субклинического воспаления, характеризуется появлением воспалительных изменений костно-мышечных структур, выявляемых только с помощью лучевых методов диагностики. Своевременное выявление пациентов на данной стадии и оперативное начало лечения являются ключевыми элементами вторичной профилактики псориатического артрита, позволяющими предотвратить его дальнейшее развитие.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать актуальными дальнейшие исследования, направленные на разработку новой диагностики псориатического артрита у пациентов с псориазом до появления клинических симптомов артрита.

Тему диссертации Лешко Юлии Юрьевны «Прогнозирование развития псориатического артрита у пациентов с псориазом», её цель и задачи следует отнести к своевременным и высоко актуальным.

Степень новизны результатов и научных положений, выносимых на защиту

Все научные положения, выносимые на защиту, и результаты, полученные в диссертации, обладают высокой степенью новизны:

1. В ходе исследования диссертант установил положительную корреляцию между ультразвуковым маркером структурных изменений энтезов, представленным средним арифметическим значением толщин 12 энтезов (CATC12), и широким спектром клинических и лабораторных проявлений псориатического артрита. Эта взаимосвязь подтверждается для индексов активности (DAS28-CRP, ASDAS-CRP, BASDAI), функционального индекса (BASFI), количества пораженных суставов, СОЭ, наличия дактилитов, субъективной оценки боли и активности (НОШ), а также индекса NAPSI. На основании полученных данных, CATC12 предлагается в качестве ультразвукового признака энтезита для клинического применения.

2. Диссертант разработал метод оценки среднесуммарного относительного утолщения энтезов – сухожильного индекса (СИ). С помощью

ROC-анализа было установлено пороговое значение СИ: при значениях $СИ \geq 54,85\%$ утолщение сухожилий свидетельствует о наличии псориатического артрита, тогда как при значениях $СИ < 54,85\%$ утолщение сухожилий не подтверждает наличие псориатического артрита. Метод характеризуется высокой чувствительностью (86,54%) и специфичностью (86,67%).

3. Диссертантом разработан новый метод прогнозирования вероятности развития псориатического артрита у пациентов с псориазом. Ключевыми факторами, предсказывающими диагноз, являются: сухожильный индекс СИ, наличие или отсутствие бурсита, площадь поражения кожи (BSA) и индекс активности псориаза (PASI). С помощью ROC-анализа установлено, что при вероятности $\geq 0,604$ у пациента имеется субклиническая стадия псориатического артрита, а при вероятности $< 0,604$ – только кожный псориаз. Метод демонстрирует высокую точность: чувствительность 80,77% и специфичность 85,71%.

4. В ходе исследования диссертантом установлено, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 оказывает существенное влияние на состояние энтезов у пациентов с псориазом. В течение 12 недель после заболевания отмечается статистически значимое утолщение энтезов ($p < 0,001$) и увеличение случаев энтезита ($p < 0,001$). Средний процент СИ вырос с 53,69% до 56,14%. Важно отметить, что у пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, вероятность развития энтезита возрастает в 3,41 раза по сравнению с группой контроля.

5. На основании проведенного исследования диссертантом показано, что у пациентов, страдающих псориазом, перенесенная инфекция SARS-CoV-2 в течение 12 недель после выздоровления статистически значимо коррелирует с повышенной частотой развития бурсита ($p = 0,022 < 0,05$ по критерию МакНемара), а вероятность возникновения бурсита у перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 пациентов с псориазом в 2,27 раза выше по сравнению с теми, кто не перенес данную инфекцию.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленная диссертация по методологическому сопровождению, уровню и объему проведенных исследований, качеству полученных результатов, научно-практической значимости полностью отражает выполнение поставленных задач и соответствует содержанию исследования.

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от

7 мая 2020 года №156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы».

Диссертационное исследование выполнено в рамках инициативного проекта «Разработать и обосновать новые диагностические критерии псориатического артрита» (№ госрегистрации 20201645, срок выполнения: 2020-2022 годы).

Исследование носит сплошной характер с проспективным наблюдением, включающее 138 пациентов, из них: 52 пациента с диагнозом псориатический артрит, 56 пациентов с диагнозом псориаз, 30 здоровых лиц группы сравнения. Разделение на такие группы обосновано и соответствует цели и задачам исследования. Статистическая обработка данных была выполнена диссертантом с применением современных расчетных методов. Результаты проведенных исследований являются достоверными. Заключительные выводы и рекомендации обоснованы.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертации Лешко Ю.Ю. заключается в:

- выявлении положительной корреляции между средним арифметическим значением толщины 12 энтезов и клиническими, лабораторными проявлениями псориатического артрита, что даёт основание рекомендовать использование среднего значения толщины этих энтезов в качестве маркёра энтезита;

- разработке формулы для вычисления среднесуммарного относительного утолщения энтезов – сухожильного индекса и определении порогового значения, при котором утолщение сухожилий служит признаком псориатического артрита;

- впервые научно обоснованном и разработанном методе оценки вероятности развития псориатического артрита у пациентов с псориазом, выявлении клинических показателей (индексы BSA и PASI) и ультразвуковых признаков (СИ, наличие или отсутствие бурсита), значимых для прогнозирования риска возникновения псориатического артрита у данной группы пациентов, а также определении порогового значения вероятности развития псориатического артрита, при превышении которого диагностируется субклиническая стадия заболевания;

- доказательстве, что у пациентов с псориазом перенесённая инфекция, вызванная SARS-CoV-2, в течение 12 недель после заболевания способствует утолщению энтезов и увеличению частоты энтезитов и бурситов. Вероятность развития энтезита у пациентов после COVID-19 превышает аналогичный

показатель у не перенесших инфекцию в 3,41 раза, а вероятность развития бурсита – в 2,27 раза;

– разработке метода дифференциальной диагностики периферического и аксиального вариантов псориатического артрита, включающего индивидуальную карту пациента с псориатическим артритом, позволившую улучшить точность диагностики, адекватно учитывать клинические проявления, корректно оценивать активность воспалительного процесса, а также анализировать эффективность и безопасность назначенного лечения.

Практическая значимость работы заключается в том, что в результате проведенного исследования соискателем разработан и внедрён в практическое здравоохранение алгоритм обследования пациента с псориатическим артритом. Регулярное применение протокола врачами оптимизирует диагностику, позволяя точно учитывать клинические проявления, оценивать воспаление и анализировать эффективность терапии. Предложенная разработка улучшает качество диагностики псориатического артрита за счет учета его гетерогенности.

Также диссертантом разработан и внедрен метод оценки вероятности развития псориатического артрита у пациентов с псориазом. Для удобства полученные значения СИ, наличие или отсутствие бурсита, BSA, PASI используются для расчета в онлайн-калькуляторе.

Разработанные практические рекомендации на определение ранних, еще не проявляющихся клинически, маркеров псориатического артрита с целью своевременного начала патогенетической терапии, позволяют предотвратить прогрессирование заболевания.

Результаты исследования внедрены в УЗ «Брестская областная больница», УЗ «2-я городская клиническая больница г.Минска», ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии», УЗ «39-я городская клиническая поликлиника г.Минска», УЗ «20-я городская клиническая поликлиника г.Минска», а также внедрены в учебный процесс ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет» (11 актов внедрения).

Полученные результаты исследования способствует повышению качества диагностики, что, несомненно, имеет высокую социально-экономическую значимость, которая заключается в возможности предотвратить прогрессирование заболевания у пациентов с псориазом.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования опубликованы в 10 научных работах, из них 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, в том числе 3 соответствуют п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий, 3 тезисов докладов и выступлений на конференциях. Утверждены 2 инструкции по применению: «Метод дифференциальной диагностики периферического и аксиального вариантов псориатического артрита» и «Метод оценки вероятности развития псориатического артрита у пациентов с псориазом».

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Лешко Юлии Юрьевны «Прогнозирование развития псориатического артрита у пациентов с псориазом» и автореферат оформлены в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации и автореферата, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь. Диссертация построена традиционно и состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, 5 глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования и 3 глав собственных исследований), заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 75 листах, иллюстрирована 4 рисунками, 27 таблицами. Список использованных источников включает 106 источников литературы, из которых 89 – на английском языке, 17 – русскоязычные, а также 10 собственных публикаций. Полный объем диссертации – 128 страниц с приложениями.

Представленная информация в диссертации подчинена цели исследования, сформулированной автором в соответствии с научным уровнем изложения материала. Материал структурирован, изложен сжато, логично и аргументировано.

Автореферат отражает содержание диссертации и основные положения, выносимые на защиту. Все основные разделы диссертации написаны хорошим русским языком, читаются легко, оформление их соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к работам такого типа.

Вопросы и замечания

При ознакомлении с текстом диссертации на этапе оппонирования принципиальных замечаний не возникло.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

На основании изучения диссертации, автореферата и опубликованных работ считаю, что диссертация «Прогнозирование развития псориатического артрита у пациентов с псориазом» является самостоятельно выполненной

квалификационной научной работой, имеющей внутреннее единство, и свидетельствующей о том, что Лешко Ю.Ю. обладает способностью самостоятельно проводить научные исследования, и ее научная квалификация соответствует искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология.

Заключение

Диссертация Лешко Юлии Юрьевны «Прогнозирование развития псориатического артрита у пациентов с псориазом», представленная к защите в совет по защите диссертаций Д 03.18.09 на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.22 – ревматология, отрасли – медицинские науки, по актуальности избранной темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, уровню внедрения материалов в практическую деятельность, соответствует требованиям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь №560 от 17 ноября 2004 г. с изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Лешко Ю.Ю. ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – ревматология может быть присуждена за:

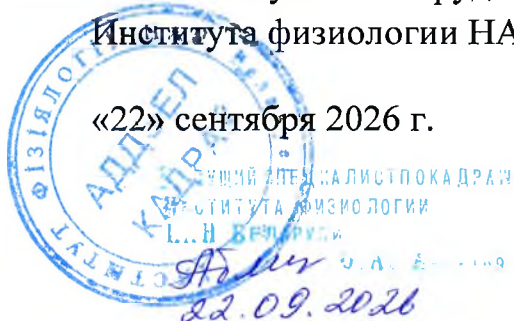
1. доказательство прямой связи между усредненной толщиной двенадцати энтезов и выраженностью клинико-лабораторных симптомов псориатического артрита, что обосновывает применение данного параметра в качестве маркера энтезита при псориатическом артрите;
2. создание алгоритма вычисления сухожильного индекса и установление его критического порога, при котором утолщение сухожилий свидетельствует о наличии псориатического артрита;
3. разработку и внедрение методики прогнозирования риска развития псориатического артрита у пациентов с псориазом, обеспечивающей выявление субклинической стадии заболевания;
4. исследование воздействия перенесенной коронавирусной инфекции на ультразвуковую картину энтезита и бурсита у пациентов с псориазом.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,
главный научный сотрудник

Института физиологии НАН Беларуси

«22» сентября 2026 г.



С.В.Губкин