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 Шингаровой Мейри Шималовны «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа посвящена относительно новому и недостаточно изученному разделу педиатрии и детской ревматологии – аутовоспалительным заболеваниям АВЗ). Наиболее известными из них являются семейная средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли, криопирин-ассоциированные периодические синдромы и дефицит мевалонаткиназы, ассоциированных с вариантами в гене *MEFV*, *TNFRSF1A*, *NLRP3* и *MVK*, характеризующиеся периодическими приступами воспаления, лихорадкой и симптомами, имитирующие ревматические заболевания. Отсутствие своевременной диагностики и патогенетической терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) приводит к инвалидизации пациентов с АВЗ и жизнеугрожающим осложнениям.

Разработка и внедрение классификационных критериев, а также клинических рекомендаций в клиническую практику несомненно улучшили качество оказания медицинской помощи пациентам с АВЗ, однако, верификация диагноза и подбор эффективной терапии до настоящего времени вызывает значимые трудности у врачей педиатров и ревматологов, ввиду генетической гетерогенности синдромов и отсутствия ответа на

назначение, казалось бы, патогенетической терапии у части пациентов с АВЗ. Также стоит выделить группу пациентов с недифференцированными АВЗ, не имеющие четких диагностических критериев и рекомендаций по лечению.

Ингибиторы интерлейкина-1 (ИЛ-1) являются наиболее часто используемыми препаратами для лечения АВЗ, однако, у части пациентов наблюдается неэффективность или непереносимость ингибиторов ИЛ-1, что позволяет рассматривать целесообразность применения ГИБП с другими механизмами действия для лечения АВЗ.

Учитывая, что в настоящее время отсутствуют общепринятые алгоритмы по диагностике и лечению аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах аутовоспаления в Российской Федерации, диссертационная работа Шингаровой М.Ш. на тему «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей» является уникальной по данному направлению, а также актуальной для врачей педиатров и ревматологов.

Важность темы, выбранной диссертантом для выполнения исследования, не подлежит сомнению. Выявление особенностей клинико-лабораторных проявлений, генетических вариантов и эффективности ГИБП с разными механизмами действия у пациентов с АВЗ позволит оптимизировать диагностику и подбор эффективной терапии. Исходя из этого, следует отметить важность и своевременность проведенной научной работы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

Необходимо отметить высокий методический уровень диссертационной работы. Задачи проведенного Шингаровой М.Ш. исследования соответствуют поставленной диссертантом цели. В ходе исследования была поставлена цель разработать и внедрить в клиническую практику научно обоснованный персонифицированный алгоритм диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах

TNFRSF1A, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, у детей. В ходе исследования были использованы современные методы статистической обработки данных, что позволило провести детальный анализ различных факторов, включая демографические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели. Подход, использованный в работе, соответствует методологии проведения аналогичных исследований во всемирной практике.

Основные положения проведенного исследования представлены в 10 научных работах, из которых 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Новизна научных положений, выводов и рекомендации

Для решения поставленных задач Шингаровой М.Ш. проведен подробный анализ международных исследований, посвященных состоянию исследуемого вопроса. Данные, полученные в результате анализа литературы резюмируют, что большинство пациентов до верификации АВЗ ошибочно наблюдаются с диагнозом системный юношеский артрит (сЮА), в особенности дети с гипоморфными вариантами, зачастую проявляющиеся нетяжелым и/или нетипичным течением заболевания, либо более поздним дебютом, а неэффективность ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-1 регистрируется до 30% случаев.

В результате проведенного статистического анализа клинико-лабораторных показателей и ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами с разным механизмом действия, исследователем впервые разработан персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах аутовоспаления у детей.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение разработанного персонифицированного алгоритма диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами

в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей в педиатрической и ревматологической практиках.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация Шингаровой М.Ш. написана по общепринятому плану, изложена на 262 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав с описанием результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы представлен 223 источниками, из которых 197 в зарубежных изданиях. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами, 17 рисунками. Во введении обоснована актуальность, сформулирована цель и логично определены вытекающие из нее задачи исследования. Работа выполнена в достаточном объеме клинического материала: в исследование включены данные 144 историй болезни пациентов с направляющим диагнозом ЮА и лихорадочным синдромом: 72 истории болезни пациентов, с вариантами в генах, ассоциированных с аутовоспалением и 72 – без них.

Современная статистическая обработка результатов исследования позволили диссертанту обеспечить его достоверность. Статистический анализ данных проведен автором с использованием пакета программ R-Studio (версия 2024.09.0+375, США). Проведена описательная статистика, для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, критерий Фридмана и критерий Краскела–Уоллиса, для качественных переменных – точный тест Фишера, критерия $\chi 2$, критерий Мак-Немара и Q-критерией Кокрена. Эффективность ГИБП у пациентов с АВЗ оценивалась с помощью критериев достижения ответа на терапию и критериев неактивной стадии болезни.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам исследования, имеют очевидную научную новизну и практическую ценность. Работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат построен по традиционному плану и отражает основное содержание диссертации. Представленные в автореферате выводы полностью соответствуют результатам проведенных исследований, убедительно подтверждают правильность основных положений, выносимых на защиту.

Учитывая интерес, вызванный диссертационной работой, хотелось задать соискателю ряд уточняющих вопросов:

1. Насколько обоснованным Вы считаете выполнение эндоскопического исследования кишечника всем пациентам с подозрением на АВЗ, в особенности при отсутствии клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта?

2. Чем обусловлен выбор метода молекулярно-генетического исследования у пациентов с подозрением на АВЗ?

3. Удовлетворены ли Вы в целом эффектом ГИБП при АВЗ и как Вы оцениваете перспективы применения блокаторов JAK-киназ, в том числе в сочетании с ГИБП?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шингаровой М.Ш. «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей», выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И. содержит решение важной педиатрической и ревматологической научной задачи по разработке алгоритма диагностики и подбору патогенетической терапии пациентам с АВЗ. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, а сведения, полученные в ходе работы, позволили разработать персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний у детей.

Работа Шингаровой М.Ш. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24. 09. 2013 г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Шингарова Мейри Шималовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, (14.00.39 – Ревматология, 14.00.09 – Педиатрия), профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Малиевский Виктор Артурович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Тел.: 8 (347) 272-41-73
E-mail: rectorat@bashgmu.ru

10 октября 2025 г.

Подпись В.А. Малиевского
Заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
подпись