ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, научного руководителя областного центра детской аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» Продеуса Андрея Петровича 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

Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) и синдромы человека представляют собой группу редких генетических заболеваний обусловленных нарушениями врожденной иммунной системы, характеризующихся периодическими приступами воспаления и клиническими симптомами, имитирующими ревматические болезни. Несмотря на существующие международные классификационные критерии для ряда моногенных АВЗ, верификация диагноза аутовоспалительного заболевания в некоторых случаях занимает годы и даже десятилетия, что приводит к инвалидизации пациентов, высокому риску развития жизнеугрожающих осложнений. Одной из основных задач клинициста при установлении диагноза АВЗ, является своевременно заподозрить данное состояние, выполнить ряд диагностических процедур, в том числе назначить молекулярно-генетическое исследование, являющееся «золотым стандартом» в диагностике АВЗ.

Стоит отметить, что даже при наличие результатов генетического исследования верификация АВЗ может вызывать определенные трудности, поскольку клинические проявления, характерные для аутовоспалительного

заболевания могут возникать не только у носителей патогенных вариантов в генах, но и у пациентов с вариантами неопределенной значимости, мозаицизмом и полиморфизмами, что свидетельствует о генетической гетерогенности синдромов и наличии факторов, модифицирующих развитие заболевания у носителей патологического гена, что доказано в результате многочисленных зарубежных исследований. Выбор терапии для лечения пациентов с АВЗ также не всегда очевиден, в особенности у пациентов с вариантами в гене *TNFRSF1A*, *NLRP3* с зарегистрированной неэффективностью и/или непереносимостью первой линии терапии ингибиторами интерлейкина (ИЛ-1). Данных об альтернативных методах лечения мало, и преимущественно представлено описанием единичных клинических случаев, где применяются ГИБП с другим механизмом действия. Этим обусловлен возрастающий интерес в научном сообществе к вопросу о диагностике и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Шингарова 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 своевременной, а также актуальной для врачей педиатров и ревматологов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов диссертации

В диссертационной работе Шингаровой М.Ш. на основании данных анализа отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цели и задачи. Задачи соответствуют цели работы – разработать персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах аутовоспаления у детей. Полученные данные детально проанализированы и систематизированы.

Статистическая обработка данных выполнена с применением современных методов медицинской статистики, что позволило провести подробный анализ демографических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Основные положения, выводы и рекомендации исследования Шингаровой М.Ш. используются в научной и клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лекционный курс программ высшего образования, программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Основные положения проведенного исследования доложены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертации опубликовано 10 научных работах, из которых 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе Шингаровой М.Ш. впервые проведен комплексный сравнительный анализ клинико-лабораторных данных и различных режимов терапии у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА) и АВЗ с использованием общепринятых критериев стадии неактивной болезни и ремиссии C.Wallace до установления диагноза АВЗ, как наиболее чувствительного показателя и на основании критериев достижения неактивной стадии болезни/ремиссии после верификации диагноза аутовоспалительного заболевания.

На основании тщательно проведенного статистического анализа и с учетом многих признаков, разработан персонифицированный алгоритм

диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах аутовоспаления у детей с учетом фенотипических особенностей, результатов молекулярно-генетического тестирования и ответа на терапию. В соответствии с разработанным алгоритмом повышается вероятность своевременной диагностики и инициации таргетной терапии пациентам с АВЗ.

По результатам проведенного Шингаровой М.Ш. исследования выявлены клинические проявления, позволяющие заподозрить аутовоспалительное заболевание в дебюте: преимущественно приступообразная, фебрильная лихорадка, полиморфная сыпь, периорбитальный отек, отставание в психо-речевом развитии, поражение ЦНС, органов зрения и слуха, тонкого и толстого кишечника; после установления диагноза «системный ЮА» – низкая эффективность ингибитора ИЛ-6р (тоцилизумаба) в качестве первого ГИБП, диагноза «ЮА без системных проявлений» – ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Шингаровой М.Ш. построена по традиционному плану, изложена на 262 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы с описанием материалов и методов исследования, глав с описанием полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, а также списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 17 рисунками. Список использованной литературы включает 233 источника, из которых 197 в зарубежных изданиях.

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, в этом разделе сформулированы цель и задачи исследования, доказаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, обозначен личный вклад автора в выполнение работы.

Первая глава, содержащая обзор литературы, состоит из подразделов, посвященных общей характеристики, эпидемиологии, диагностике и

лечению аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в гене *TNFRSF1A*, *NLRP3* и недифференцированнных АВЗ, а также сЮИА – нозоологии, часто ошибочно устанавливаемой пациентам с АВЗ в дебюте заболевания.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования и содержит дизайн исследования, критерии включения и невключения, подробно перечислены анализируемые показатели и критерии эффективности терапии.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, выполнено в соответствии с использованием представленного дизайна, обеспечивающего решение поставленных цели и задач.

Результаты исследования с подробным анализом клинико-лабораторных признаков подробно представлены в главе 3, нозоологический портрет пациентов и анализ результатов молекулярно-генетического исследования в главе 4 и эффективность генно-инженерной биологической терапии у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями в главе 6. Каждая глава начинается с описания задач, поставленных непосредственно к данной части исследования. Все разделы завершаются лаконичными заключениями полученных результатов в соответствии с поставленными к каждой главе задачами.

В главе, посвященной алгоритму диагностики аутовоспалительных заболеваний подробно изложены данные о симптомах, позволяющие заподозрить аутовоспалительное заболевание и определена оптимальная схема выбора метода молекулярно-генетического исследования с последующей верификацией диагноза АВЗ. В главе, посвященной алгоритму лечения пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и с недифференцированным АВЗ описаны схемы выбор терапии и показания к переключению с одного ГИБП на другой в соответствии с критериями ответа на проводимое лечение. Главы иллюстрированы рисунками, в которых схематично представлены разработанные исследователем

персонифицированные алгоритмы диагностики и аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей.

В заключении автор сопоставил результаты, полученные в ходе исследования, с результатами, опубликованными ранее, и наметил дальнейшие пути изучения поднятой в данной работе проблемы.

Выводы и практические рекомендации основываются на достаточном количестве фактического материала, характеризуются научной новизной и практической значимостью. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Практическая значимость

В работе довольно детально изложены данные, посвященные клиническим проявлениям, отличающие аутовоспалительные заболевания от системного ювенильного идиопатического артрита, позволяющий своевременно диагностировать АВЗ и инициировать патогенетическую терапию, что, безусловно, обогащает в практическом смысле общее представление о течении болезни у пациентов с АВЗ.

Результаты, полученные в диссертационной работе Шингаровой М.Ш., и отраженные в разработанных автором алгоритмах являются очень значимыми для практикующих врачей, поскольку позволят на основании клинических признаков и результатов молекулярно-генетического исследования верифицировать диагноз аутовоспалительного заболевания и в соответствии с критериями ответа на проводимое лечение инициировать патогенетическую терапию. Использование результатов исследования является важным для клинической практики, так как позволяет применить персонализированный алгоритм диагностики и лечения моногенных АВЗ у детей и своевременно верифицировать диагноз и подобрать таргетную терапию до развития полиорганной недостаточности и необратимых изменений.

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 практике.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертации полностью отражены в автореферате, который написан в соответствии с требованиями ВАК.

В процессе оппонирования диссертации возник уточняющий вопрос:

1. Как вы считаете, необходимо ли проводить более расширенное молекулярно-генетическое исследование тем детям, у кого выявлены варианты неопределенной значимости методом секвенирования по Сэнгеру с частичным или полным анализом гена?

Заключение

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. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача педиатрии – разработан и внедрен алгоритм диагностики и лечения пациентов с аутовоспалительными заболеваниями. Персонифицированный подход к диагностике и подбору таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами в соответствии с разработанными алгоритмами достоверно повышает вероятность достижения длительной ремиссии, предупреждает инвалидизацию пациентов и летальные исходы, что определяет актуальность, научную новизну и практическую значимость выполненной работы. Диссертация полностью соответствует квалификационным 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 (14.01.08 – Педиатрия, 14.03.09 – Аллергология и иммунология), профессор, научный руководитель областного центра детской аллергологии и иммунологии государственного бюджетного учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» Продеус Андрей Петрович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Продеус А.П. заверяю:

Ученый секретарь, государственного бюджетного учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», д.м.н. Черкасова Анна Евгеньевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»

Адрес: 141009, Московская область, г.о. Мытищи, г. Мытищи, ул. Коминтерна, влд. 24А, стр. 1.

Тел.: 8 (499) 236-32-63

E-mail: info@nikid.ru

«29» октября 2025 г.