ТЮМЕНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«Тюменский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России)
625023, г. Тюмень, Одесская ул. д. 54,
тел. (3452) 69-07-00
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001
15 ОКТ 2025 № 4264/02
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцент

_____И.М. Петров

«___» _____2025 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Шингаровой Мейри Шималовны на тему «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений. Аутовоспалительные заболевания (АВЗ) представляют собой сложную группу орфанных, генетически детерминированных состояний, связанных с нарушением регуляции врожденного иммунитета. Их клиническая картина часто имитирует

другие ревматические заболевания, такие как системный ювенильный идиопатический артрит, что создает значительные диагностические трудности. Несвоевременная диагностика и отсутствие адекватной таргетной терапии могут привести к тяжелым последствиям, включая инвалидизацию, развитие амилоидоза и летальные исходы.

Несмотря на известный патогенез (гиперпродукция провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6 и др.), верификация диагноза остается сложной задачей. Ключевые проблемы заключаются в интерпретации результатов молекулярно-генетического тестирования (низкопенетрантные варианты, полиморфизмы, мозаицизм) и в подборе эффективной терапии у пациентов с резистентностью или непереносимостью препаратов первой линии.

Степень разработанности темы в отечественной литературе недостаточна. Имеющиеся российские исследования в основном представлены небольшими когортами или сериями случаев, в то время как зарубежные публикации охватывают более широкие, но все же ограниченные группы пациентов. Опыт применения альтернативной терапии (ингибиторы ИЛ-6р и ФНО-α) при АВЗ изучен фрагментарно и требует более глубокого анализа.

В связи с вышеизложенным, проведенное Шингаровой М.Ш. исследование, направленное на анализ фенотипических и генетических особенностей АВЗ, а также на оценку эффективности различных вариантов терапии, является весьма актуальным, научно и практически значимым и восполняет существующий дефицит материала в данной области.

Научная новизна и значимость результатов диссертации для развития отрасли

Впервые на российской выборке детей и основе сравнительного ретроспективного анализа, интегрирующего фенотипические особенности, генетический профиль и ответ на различные виды терапии у пациентов с «аутовоспалительным фенотипом» и системным артритом разработан и научно обоснован персонифицированный алгоритм диагностики и лечения АВЗ, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления.

Установлены клинические особенности и характерные паттерны ответа на терапию, являющиеся основанием для подозрения на развитие АВЗ, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления, в дебюте или после установления первого диагноза.

Определены критерии для дифференциальной диагностики АВЗ и системного ЮИА в дебюте и после установления первого диагноза «системный ЮА» на этапе терапии.

Выявлены и детализированы фенотипические портреты различных групп АВЗ, имеющие высокую диагностическую ценность. Для носительства вариантов в гене *TNFRSF1A* характерен полиморфный клинический профиль с дебютом в детском возрасте (0-10 лет), рецидивирующей лихорадкой и полиорганными поражениями, наиболее специфичными из которых являются периорбитальный отек, неврологическая симптоматика (асептический менингит, гидроцефалия, задержка развития) и серозиты.

Установлен фенотипический профиль пациентов с вариантами в гене *NLRP3*, характеризующийся дебютом в раннем детском возрасте (0-5 лет), приступообразной лихорадкой, уртикарной сыпью и сочетанием неврологических нарушений (асептический менингит, гидроцефалия) с поражением органов слуха и зрения.

Установлен фенотип недифференцированных АВЗ: дебют до 5 лет, рецидивирующая лихорадка, полиморфная сыпь, артралгии в сочетании с полиорганными поражениями (ЦНС, ЖКТ, органы зрения и слуха).

Установлено, что ювенильный артрит является частой "маской" аутовоспалительных заболеваний: 92% пациентов с верифицированными АВЗ изначально получали диагноз «системный ЮИА»; 82% пациентов с вариантами гена *TNFRSF1A* и 100% с вариантами *NLRP3* первоначально диагностированы как системный ЮИА. Важным дифференциально-диагностическим критерием служит неэффективность стандартной терапии: неэффективность моноклональных антител к рецептору ИЛ-6р (тоцилизумаб) у 70% пациентов с системным ЮИА, резистентность к ингибиторам ФНО-α и другим ГИБП у 14% пациентов.

Установлена значительная генетическая гетерогенность аутовоспалительных заболеваний: у 84% пациентов выявлены варианты неопределенной значимости (48%) и низкопенетрантные варианты (36%), преобладают специфические варианты: p.Arg121Gln в гене *TNFRSF1A* (82% носителей) и p.Val198Met в гене *NLRP3* (23% носителей); у 83,3% пациентов с недифференцированными АВЗ обнаружены варианты неопределенной значимости.

Разработан и научно обоснован персонифицированный алгоритм диагностики АВЗ, предусматривающий: поэтапное генетическое тестирование (от целевого секвенирования генов *NLRP3* и *TNFRSF1A* до NGS-панелей и экзомного секвенирования), стратификацию пациентов на основе сочетания генетических данных и фенотипических характеристик, четкие диагностические пути для верификации моногенных и недифференцированных АВЗ.

Доказана более высокая эффективность таргетной терапии АВЗ по сравнению со стандартной биологической терапией: при стандартной терапии ремиссия достигнута лишь у 28% пациентов с АВЗ против 83% при истинном ЮИА (p=0,001). Таргетная терапия обеспечивает ремиссию у 77% пациентов при первом назначении и у 99% - после коррекции лечения (p=0,001-0,002). Установлена вариабельность ответа на разные ГИБП: при применении моноклональных антител к рецептору ИЛ-6р (тоцилизумаб) – у 39% с вариантами в гене *TNFRSF1A*, к ИЛ-1β (канакинумаб) – у 33%, 75% и 84% пациентов с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и других генах аутовоспаления, соответственно.

Разработан персонифицированный алгоритм таргетной терапии АВЗ, предусматривающий: дифференцированный выбор стартовой терапии в зависимости от генетического варианта (тоцилизумаб/канакинумаб при *TNFRSF1A*, канакинумаб при *NLRP3* и нАВЗ); четкий алгоритм смены терапии при неэффективности начального лечения – при неэффективности тоцилизумаба/канакинумаба – переключение на канакинумаб/ тоцилизумаб; при неэффективности канакинумаба у пациентов с вариантами в гене *NLRP3* и нАВЗ – эскалацию дозы канакинумаба/эмпирический подбор ГИБП; оптимизацию дозирования и возможность возврата при отсутствии ответа на ГИБП с другим механизмом действия к стартовому препарату с эскалацией дозы и инициацией терапии глюкокортикоидами.

Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обладают новизной и позволяют осуществить персонализированный подход к диагностике и лечению аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей, что обеспечивает повышение качества диагностики и эффективность лечения аутовоспалительных заболеваний у детей.

Достоверность полученных результатов

При проведении данной работы Шингаровой М.Ш. были сформулированы цель и задачи исследования, а полученные в результате выводы и практические рекомендации полностью им соответствуют. Достоверность и обоснованность полученных данных не вызывает сомнение, так как при их анализе исследовать использовал современные методы статистической обработки. Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ R-Studio (версия 2024.09.0+375, США). Описательная статистика представлена в виде количественных показателей с указанием медианы (25; 75 процентили),

минимальных и максимальных значений. Для парных сравнений количественных переменных между группами при отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для парных сравнений количественных переменных в рамках одной группы – непараметрический критерий Вилкоксона. Для парных межгрупповых сравнений качественных переменных использовался критерий Пирсона. Для сравнения клинических проявлений в рамках одной группы на момент дебюта заболевания, на момент установления диагноза ревматического заболевания и на момент верификации диагноза аутовоспалительного заболевания был проведен тест Мак-Немара с поправкой Эдвардса. Эффективность различных ГИБП оценивалась с помощью критериев достижения ответа на терапию и критериев неактивной стадии болезни.

С учетом результатов комплексного исследования, включающего сравнительный анализ фенотипических профилей, генетических характеристик и оценки эффективности различных схем биологической терапии, Шингаровой М.Ш. был разработан персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей. Результаты исследования, полученные автором, детально проанализированы, структурированы, обобщены, заключения научно обоснованы и представлены в выполненной работе. При обсуждении результатов авторские данные сопоставлены с имеющимися отечественными и зарубежными литературными источниками.

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической работе ревматологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Шингаровой Мейри Шималовны на тему «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей» могут быть широко использованы в практической работе лечебных учреждений, специализирующихся в области педиатрии и ревматологии. Результаты работы могут быть опубликованы в виде методических рекомендаций для врачей, в качестве учебного пособия на курсах повышения квалификации специалистов по специальностям Педиатрия и Ревматология.

Результаты исследования включены в лекционный курс программ высшего образования (специалитета, ординатуры), программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки («Педиатрия», «Избранные вопросы детской ревматологии») 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).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Шингаровой М.Ш. нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать соискателю следующий вопрос:

1. Какие критерии эффективности внедрения предложенного алгоритма и показатели оценки его клинико-экономической целесообразности Вы считаете наиболее значимыми для мониторинга в процессе его практического применения в лечебных учреждениях?

Заключение

Диссертация Шингаровой Мейри Шималовны «Персонифицированный алгоритм диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний, ассоциированных с вариантами в генах *TNFRSF1A*, *NLRP3* и в других генах аутовоспаления у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, выполненная под руководством д.м.н., профессора, член.-корр. РАН Алексеевой Е.И. является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оптимизации и персонификации диагностики и лечения пациентов с моногенными аутовоспалительными заболеваниями, что является значимым для педиатрии.

Диссертационная работа Шингаровой М.Ш. по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов 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.

Отзыв на диссертацию Шингаровой Мейри Шималовны обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, протокол № 3 от « 10 » октября 2025 года.

Заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор Петрушина Антонина Дмитриевна

Профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
доцент Ушакова Светлана Анатольевна

Подписи д.м.н., профессора А.Д. Петрушиной, д.м.н., доцента С.А. Ушаковой заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
к.м.н. С.В. Платицына

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

«14» октября 2025 г.

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54
Телефон: 8 (3452) 20-21-97E-mail: tgmu@tyumsmu.ru