

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского

Минздрава России

Федонников А.С.

«12» 04 2022 г.



Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Жоговой Ольги Валериевны на тему «Клинико-генетические особенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

Изучение аутовоспалительных заболеваний является крайне актуальной и широко освещаемой проблемой современной педиатрии. Среди всех аутовоспалительных заболеваний семейная средиземноморская лихорадка - самое распространенное моногенное заболевание, имеющее при этом четко выраженную этническую предрасположенность. Наиболее подвержены этому заболеванию представители четырех этносов (турки, еврей-сефарды, армяне, арабы) представители которых на сегодняшний день четко выделены и включены в диагностические критерии генетического анализа мутаций в гене MEFV. Активный процесс миграции населения, межнациональные и межэтнические браки способствуют распространению и накоплению в популяции мутаций в гене MEFV. Интересно, что среди крымско-татарской этнической группы, в этногенезе которой не малую роль сыграли греки и малоазийские турки, составляющей значимую часть народонаселения Республики Крым, первый зарегистрированный случай средиземноморской лихорадки приходится на 2016 г. Является ли это недостатком диагностики или следствием накопления



мутаций в гене MEFV в этой этнической группе уже в современный период, представляет безусловный интерес, а попытка научного обоснования необходимости выделения новой этнической группы по высокому риску развития семейной средиземноморской лихорадки среди населения полуострова Крым является актуальной научной задачей, решающей важный вопрос повышения эффективности своевременной диагностики и адекватности терапии этого заболевания среди детского населения Республики Крым.

Научная новизна и практическая значимость диссертации

Автором на основании детального анализа клинико-анамнестических данных и результатов проведенного генетического анализа гена MEFV у 199 представителей детского и взрослого населения крымско-татарской этнической группы и турок изучена распространенность семейной средиземноморской лихорадки среди детей крымско-татарского населения, проживающего на территории Республики Крым; выявлены особенности клинического течения семейной средиземноморской лихорадки у детей и определена распространенность вариантов гена MEFV в этой этнической группе, в том числе в сравнении с детьми турецкого происхождения; определена распространенность вариантов гена MEFV среди здоровых представителей крымско-татарской части населения полуострова, что позволило автору спрогнозировать вероятность выявления случаев семейной средиземноморской лихорадки в будущем. По результатам анализа предложен алгоритм по диагностике и дифференциальной диагностике периодических лихорадок среди населения Республики Крым; для детей крымско-татарской этнической группы обоснована необходимость ревматологического обследования для всех случаев, сопровождающихся периодической лихорадкой.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором обоснован высокий риск развития семейной средиземноморской лихорадки для новой этнической группы (крымско-татарское население), проживающей на территории Республики Крым, определены особенности клинического течения заболевания и характер генетических вариантов мутаций в гене MEFV, что позволило разработать и обосновать алгоритм диагностики периодических лихорадок в целом и семейной средиземноморской лихорадки в частности для детского населения Крымского полуострова.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные автором результаты и выводы обосновывают необходимость применения расширенного диагностического алгоритма для медицинских организаций Республики Крым. Новые данные относительно этнических особенностей течения семейной средиземноморской лихорадки среди населения, проживающего в Республике Крым, могут быть включены в курс лекционных и практических занятий по педиатрии и ревматологии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и заключения диссертационной работы не вызывает сомнений. Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным объемом проанализированного клинического материала в рамках выбранной методологии исследования, применением современных генодиагностических подходов к верификации диагноза, использованием адекватных методов статистической обработки данных, полностью отвечающих цели и задачам исследования.

Оценка структуры и содержания диссертации, ее завершенность.

Диссертационная работа изложена на 147 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Методология и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 52 рисунками. Список литературы включает 176 источников, из них 36 отечественных и 140 иностранных публикаций.

Во введении диссертационной работы автор кратко обосновывает основные положения диссертационного исследования, формулирует цель и задачи. Стоит обратить внимание, на 7 поставленных задач, несколько фрагментирующих исследование, однако, не нарушающих его логики и единой методологии.

Глава 1 «Обзор литературы» посвящена описанию клинической картины и особенностям генетического статуса пациентов с аутовоспалительными заболеваниями. Отдельный акцент автор делает на подробном описании клиники, диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки.

Следует отметить, что дополнительная информация, где автор описывает большинство из известных аутовоспалительных синдромов, хоть и приведена в

краткой форме, но несколько перегружает литературный обзор, не неся при этом дополнительной информации, касающейся непосредственно самого диссертационного исследования. Излишне подробным выглядит описание нескольких рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению колхицинрезистентных пациентов препаратами из группы ингибиторов интерлейкина 1.

В качестве достоинства данной главы следует отметить отдельный подраздел, выделенный автором для анализа историко-этнографических особенностей формирования крымско-татарского этноса, где проводится попытка обосновать выбор целевой группы исследования для изучения семейной средиземноморской лихорадки в Крыму. Данный подраздел написан с глубоким погружением в проблему, достаточно подробно, что позволяет понять в результате каких исторических, миграционных и иных процессов сформировалась особая когорта населения, являющаяся самостоятельной этнической группой в отдельном регионе Российской Федерации.

В главе II, «Методология и методы исследования», подробно изложены сведения об организации данного исследования, приводятся клинические базы, объем клинической выборки, а также принципы включения и исключения пациентов детской и взрослой моноэтнических групп в данное исследование. Так же автор описывает клинический материал, используемый в качестве основной группы сравнения, полученный от турецких коллег.

В главе подробно представлены используемые опросники и шкалы для расчета клинических индексов и оценки эффективности терапии. Следует отметить, что все опросники и шкалы являются легитимными для тестирования детских групп пациентов и используются в реальной клинической практике.

Глава III «Клиническая и генетическая характеристика пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой» представляет интересный клинический материал, где автор ранжирует основные клинические симптомы течения семейной средиземноморской лихорадки у лиц из крымско-татарской этнической группы и турецких пациентов, и выявляет группы принципиальных

отличий, в частности, по частоте и выраженности суставного синдрома, по длительности лихорадочного приступа, продолжительности и интенсивности болевого абдоминального синдрома. Кроме того, автор находит и прослеживает различия по показателям гемограммы у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой из разных этнических групп. Диссертант проводит и сравнительный анализ результатов молекулярно-генетического обследования различных этнических групп пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, указывая на преобладание гетерозиготных патогенных вариантов в группе крымских татар в отличие от преобладания гомозигот и компаунд-гетерозигот в группе турецких пациентов.

В дальнейшем, автор описывает эффективность терапии пациентов различных этнических групп. Данные, полученные автором интересны, однако, указанные числовые значения не совпадают с графиками (рисунки 3.26 и 3.27). Следует отметить, что в автореферате диссертации данный иллюстративный материал полностью соответствует текстовому материалу, что подтверждает возможную техническую ошибку в тексте диссертационной работы.

К сожалению, дальнейшие данные, обсуждаемые в разделе 3.3 представлены только графиками, относящимися к крымско-татарской этнической группе (рисунки 3.28; 3.29; 3.30). Это касается оценки эффективности терапии по шкале интенсивности боли, по шкале FMF50, и оценки тяжести течения семейной средиземноморской лихорадки по Pras et al. Вероятно, материал, анализируемый автором по турецкой выборке, не содержал тестирования по данным шкалам, о чем автор должен был упомянуть в данном разделе для создания наиболее полноценного представления о проведенной работе.

В последующих подразделах этой главы автор, казалось бы, отклоняясь от темы описывает этнографические особенности полуострова Крым. Вместе с тем, при прочтении работы становится ясно, что это абсолютно необходимая информация для дальнейшего популяционного анализа, в результате которого автор не только смог спрогнозировать общее число пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой среди крымско-татарского населения, но и умело

интерпретировал свои данные о проведенном скрининговом обследовании здорового взрослого населения крымско-татарского этноса Республики Крым. Диссертанту удалось на основании собственного исследования доказать, что в Крыму носителями патогенного варианта мутации в гене MEFV являются до 10% населения крымско-татарской этнической группы.

В главе IV «Дифференциальная диагностика семейной средиземноморской лихорадки с другими аутовоспалительными заболеваниями. Описание серии клинических случаев» автор диссертации демонстрирует результаты своей врачебной деятельности, позиционируя себя как квалифицированного специалиста, который нацелен на максимально точную верификацию диагноза у всех пациентов, имеющих симптом рецидивирующей лихорадки неуточненного генеза. Описанные случаи демонстрируют хороший врачебный кругозор и навыки диссертанта, а также позволяют на основании собственного клинического опыта предложить алгоритм обследования пациента с эпизодами периодических лихорадок в анамнезе, который нашел свое отражение в выводах. Кроме того, автор на основании клинического материала доказывает, что распространённость аутовоспалительных заболеваний в Республике Крым максимальна среди пациентов крымско-татарской этнической группы, что и позволяет рассматривать эту группу в качестве особой этнической когорты со своеобразием распространения в ней генетической предрасположенности к развитию семейной средиземноморской лихорадки.

В главе V «Заключение» автор проводит анализ всей представленной работы и формулирует выводы, которые соответствуют поставленным в исследовании задачам. Выводы достаточно полно отражают содержание работы.

В процессе детального изучения работы возник ряд замечаний и вопросов к автору:

К сожалению, в тексте диссертации встречаются технические и грамматические ошибки, что, безусловно, не нарушает целостность и смысловую суть работы.

Следует отметить, что автор довольно вольно использует термины «национальность», «нация», «этнос», «этническая группа» и подобные им, забывая, что данные термины, как минимум не идентичны и имеют свою однозначную трактовку в рамках их применения в этнологии и близких к ней отраслях науки.

Хотелось бы узнать мнение автора диссертации по результатам ответа на нижеприведённые вопросы:

1. В тексте диссертации упоминается о первом случае верификации диагноза семейной средиземноморской лихорадки у пациента крымско-татарской этнической группы в Республике Крым в 2016 году. Хотелось бы понять более детально, что препятствовало, по мнению автора, более ранней диагностике данного заболевания в этой целевой группе: отсутствие технической возможности, недостатки знаний врачебного сообщества или иные причины?

2. Автор указывает, что, с одной стороны, у пациентов обследуемой группы в 100% случаев выявлена заинтересованность суставов (артриты, артралгии), что является, в свою очередь, независимым предиктором развития АА-амилоидоза, с другой стороны, автор отмечает, что в исследуемой группе случаев АА-амилоидоза не зарегистрировано, что абсолютно понятно с точки зрения возраста пациентов и величины обследуемой группы, хотя диссертант связывает это и с невысокой частотой высокопенетрантной мутации M694V, которая так же рассматривается в качестве фактора риска. Хотелось бы уточнить, обследуя генетически здоровых представителей крымско-татарской национальности, уточнялось ли, а каково количество пациентов взрослого возраста в данной целевой группе с явлениями, например, АА-амилоидоза или находящихся на гемодиализе? Проводился ли в этой группе прицельный поиск пациентов с неустановленным диагнозом семейной средиземноморской лихорадки?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит основные положения диссертации и в полной мере отражает суть выполненной работы.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации, разработана карта обследования детей, проведен отбор и формирование групп, анализ историй болезни. Автор выбрал направление исследования, провел анализ литературы, определил цели и задачи работы, написал главы диссертации, провел сбор материалов для молекулярно-генетического исследования, проанализировал и статистически обработал полученные результаты, сформулировал выводы.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из которых 6 - в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 5 – в журналах, индексируемых в базе Scopus.

7 научных работ опубликовано в сборниках материалов научно-практических конференций, 3 из которых в международных журналах.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа О.В. Жоговой «Клинико-генетические особенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму» выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Н.В. Лагуновой и научного консультанта, доктора медицинских наук, доцента М.М. Костика, является завершённой научно-квалификационной работой, имеющей теоретическое и практическое значение, содержит новые решения актуальной научно-практической задачи педиатрии, связанные с особенностями планирования диагностического и лечебного процессов среди детского населения крымско-татарской этнической группы, проживающей на территории Республики Крым, в случае выявления у них периодических лихорадок, что будет способствовать своевременному выявлению семейной средиземноморской лихорадки и позволит повысить эффективность терапии этих пациентов.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Жоговой Ольги Валериевны соответствует специальности 3.1.21. Педиатрия и

отвечает требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.201 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539) в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор диссертационного исследования Жогова Ольга Валериевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр факультетской педиатрии и госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, протокол №5 от 06.04.2022 года.

Отзыв составлен:

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, к.м.н., доцент
(Шифр научной специальности 3.1.21. Педиатрия)

 Ю.М. Спиваковский

Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, д.м.н., профессор
(Шифр научной специальности 3.1.21. Педиатрия)

 Ю.В. Черненко

Адрес организации:

410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д.112

Телефон: (8452) 66-97-00, 27-33-70.

Факс: (8452) 51-15-34 E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подписи доцента Спиваковского Ю.М. и профессора Черненко Ю.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России,
д.м.н., доцент





Т.Е. Липатова
07.04.2022