

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,

Салугиной Светланы Олеговны

о диссертационной работе Раупова Рината Каусаровича

««Клинические и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей, связанных с нарушением интерферонового пути»,

представленной к защите в диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Известно, что спектр ревматических заболеваний (РЗ) достаточно широк и представляет собой группу заболеваний суставов и системных заболеваний соединительной ткани. В последние годы в современной ревматологии интенсивно изучается также проблема аутовоспалительных заболеваний. С одной стороны присутствует разнообразие механизмов развития этих патологий, с другой имеются и общие черты патогенеза, обуславливающие иммуновоспалительный процесс. В последние годы очень активно изучается роль сигнального пути интерферона 1 типа как при АВЗ (моногенных интерферонопатиях), так и при ряде РЗ (СКВ, ЮДМ и другие). Именно этому посвящена работа Раупова Р.К.

Активное изучение интерферонопатий I типа как моногенных АВЗ берет начало с 2011г, в основе этих патологий лежат уже известные генетические нарушения механизмов регуляции сигнального пути интерферонов I типа. Изучаются также возможности детекции этого пути для уточнения активности сигнальной системы интерферонов, выделения достоверных маркеров,



позволяющих его идентифицировать. Одним из методов оценки является относительно новый в ревматологии определение интерферонового индекса (ИФН-I индекс).

Роль сигнального пути интерферона 1 типа при классических РЗ также изучается в контексте понимания новых путей воздействия на болезнь и новых таргетных мишеней.

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим представителем аутоиммунного мультисистемного, хронического воспалительного заболевания с вовлечением многих органов и систем с непредсказуемым течением и высокой смертностью. Гетерогенность клинических проявлений СКВ обусловлена преобладанием различных механизмов развития заболевания. Уже известно, что одну из ведущих ролей в патогенезе СКВ играет гиперактивация сигнальных путей интерферонов I типа. Исследование ИФН-I индекса у взрослых пациентов с СКВ продемонстрировало корреляцию ИФН-I индекса с активностью нефрита, гематологическими нарушениями, кожными проявлениями, активностью заболевания. Тогда как данные об уровне ИФН-I индекса у детей с СКВ ограничены несколькими исследованиями и небольшой выборкой пациентов. В литературе представлены разные данные относительно корреляции ИФН-I индекса с общей активностью заболевания и отдельными клинико-лабораторными проявлениями. Давно обсуждается генетически обусловленный характер этой патологии у детей с ранним дебютом, отягощенным семейным анамнезом и другими отличными от взрослых признаками.

Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) также является редким системным аутоиммунным заболеванием и характеризуется кожной васкулопатией и поражением мышц. Этиопатогенез ЮДМ остается не до конца изученным. Клиническая гетерогенность ЮДМ и разный ответ на терапию являются поводом для обсуждения различных механизмов патогенеза, изучение которых привело к созданию теории, что заболевание, как и СКВ является интерферон-индуцированным. Известны также генетические полиморфизмы,

ассоциированные с ЮДМ, миозит-специфические антитела, которые характерны для определенных фенотипов ЮДМ. Исследования взрослых и детей с дерматомиозитом демонстрировали повышение уровня ИФН-I индекса в сыворотке, кожных и мышечных биоптатах. Представляется интересным, коррелирует ли этот показатель с активностью ЮДМ или его отдельными проявлениями. Сформулированы основные методы лечения этих двух серьезных патологий, однако не все пациенты отвечают на стандартную терапию. Положительный опыт использования у этих пациентов блокаторов янус-киназ подтверждает участие системы интерферона в их развитии.

Проблема интерферонопатий является одним из передовых направлений детской ревматологии, открывает новые механизмы патогенеза РЗ. Новые подходы к диагностике, оценке активности и терапии, отраженные в диссертации, представляются интересными, актуальными и перспективными для изучения.

Научная новизна

Впервые у детей с СКВ проведено комплексное изучение патогенетических механизмов с учетом ИФН-I индекса, цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и генетических нарушений. Определена их взаимосвязь с гиперактивацией интерферонового пути и их ассоциативные связи с клинико-лабораторными проявлениями СКВ.

Впервые у большой группы детей с СКВ в Российской Федерации проведено секвенирование экзона с определением вариантов генов, регулирующих систему врожденного иммунитета. Обнаружены ранее неописанные варианты генов, ассоциированных с развитием СКВ, а также гены, характерные для якутской популяции пациентов с СКВ.

У детей с ЮДМ продемонстрирована гиперактивация сигнальной системы интерферонов I типа, корреляция ИФН-I индекса с кожным поражением.

У пациентов с интерферонопатиями I типа обнаружены ранее неописанные варианты генов, регулирующих сигнальный путь интерферонов I типа. Оценена

диагностическая роль ИФН-I индекса при интерферонопатиях I типа. Продemonстрирована эффективность блокаторов янус-киназ.

Практическая значимость работы

В диссертационном исследовании Раупова Р.К. определены ассоциативные связи повышения ИФН-I индекса с отдельными клинико-лабораторными проявлениями СКВ. Продemonстрирована роль ИФН-I индекса в качестве биомаркера активности кожного поражения у пациентов с ЮДМ, а также эффективности терапии блокаторами янус-киназ, что может быть практическим подспорьем как при диагностике этих заболеваний, так и при выборе лечебной тактики.

Результаты диссертации демонстрируют высокий вклад генетических нарушений у детей с СКВ. Определены характерные генетические варианты для якутской популяции пациентов.

Определены наиболее частые симптомы интерферонопатии I типа, которые могут рассматриваться в качестве дополнительных признаков к ранее известным классификационным критериям. Продemonстрирована эффективность блокаторов янус-киназ у пациентов с интерферонопатиями.

На основании результатов диссертационного исследования разработан диагностический алгоритм с использованием ИФН-I индекса.

Достоверность полученных результатов

Достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объёмом и репрезентативностью выборки пациентов с СКВ, распределением по группам и способами статистической обработки материала, тщательностью и глубиной проведённого анализа полученных результатов. Проведен анализ небольшой выборки пациентов с ЮДМ и интерферонопатиями, однако, учитывая редкость данных состояний, результаты исследования

возможно использовать в совокупности с другими ранее проведенными исследованиям.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты работы используются в лекциях и на практических занятиях для студентов, клинических ординаторов кафедры госпитальной педиатрии, для слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

На практике результаты диссертационного исследования используются в работе стационаров города, таких как Клиника ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», а также в работе практикующих ревматологов, генетиков, иммунологов.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в т.ч. 8 публикаций в журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 7 научных публикаций в журналах, цитируемых в базе данных Scopus, 4 статьи опубликованы на английском языке в журналах «Frontiers in Pediatrics», «Rheumatology», относящихся к первому квартилю (Q1) базы данных Scopus.

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, содержит введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты», обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, и список цитируемой литературы, содержащий 190 источников, из них 184 публикации в иностранной литературе, что свидетельствует о недостаточности подобных публикаций в России.

Материалы диссертации изложены на 150 страницах машинописного текста на русском языке, иллюстрированы 20 таблицами и 11 рисунками. В изложении приведены наглядные клинические примеры.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, ее научно-практической ценности и научной новизны, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы (глава I), изложенном на 24 страницах, представлены современные данные о сигнальном пути интерферонов I типа, методах оценки активности сигнального пути интерферонов I типа, клинико-лабораторных проявлений основных нозологий из группы моногенных интерферопатий I типа, роли интерферонов при СКВ и ЮДМ. Отдельно представлен спектр препаратов, влияющих на сигнальный путь интерферонов I типа.

Обзор литературы ёмко и последовательно освещает проблему, отражает много новой и современной информации, читается с интересом.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, описание включенных пациентов и использованных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования и статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Глава разделена на три части согласно включенным нозологиям (СКВ, ЮДМ, интерферопатии). Автор выделил три группы пациентов, в патогенезе болезни которых играет роль система интерферона. Их сложно сравнивать между собой. Однако можно выделить определенные общие черты, определяющие корреляцию с активностью заболевания, ответом на терапию

В исследование включено 148 человек, из них 100 пациентов с ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями: 80 пациентов в возрасте до 18 лет с СКВ, 15 пациентов с ЮДМ, 5 пациентов с интерферопатиями. Группу контроля составили 48 участников до 18 лет. Диагнозы установлены

согласно международным стандартам диагностики. Показатели ИФН-I индекса сравнивались с группой контроля.

Описаны основные демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов.

Пациенты с СКВ распределены на 2 группы: с высоким и нормальным ИФН-I индексом. 2/3 больных имели повышенный уровень. Именно у этих пациентов были явления плеврита (8 пациентов), а также чаще отмечались нефрит, феномен Рейно, поражение кожи, лихорадка, анемия, нейтропения, гипокомплементемия, достоверная положительная связь выявлялась между ИФН-I индексом и лейкопенией, лимфопенией, феноменом Рейно, ливедоидной сыпью ($r=0,601$, $p=0,001$). Достоверной связи с активностью СКВ не выявлялось, что не позволяет достоверно оценивать прогноз и эффективность терапии.

Уровни цитокинов сыворотки 29 пациентов с СКВ по сравнению с контролем значимо отличались. Это касалось 11 цитокинов (EGF, TGF α , IL-10, MDC, sCD40L, IL1RA, IL1b, IL4, IL5, IL8, IP10). В этой связи было бы практически важно выделить цитокины, наиболее значимые для диагностики и ведения пациентов.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено 51 пациенту с СКВ. У 56,9% выявлен один или более генетический вариант, которые потенциально могли быть ассоциированы с развитием СКВ. Всего обнаружено 36 различных генетических вариантов в сопоставлении с ИФН-I индексом и клиническими проявлениями. Данный факт подтверждает наличие моногенных форм СКВ. В этой связи представляется важным тщательный сбор семейного анамнеза, учет возраста дебюта и другие не всегда типичные проявления заболевания.

Пациенты с ЮДМ также распределены на 2 группы в зависимости от уровня ИФН-I индекса. ИФН-I индекс у подавляющего большинства был повышен и достоверно коррелировал с активностью кожного и мышечного поражения. При этом ИФН-I коррелировал с активностью заболевания в динамике, что позволяет использовать его в практической деятельности.

В результатах исследования представлены клинические случаи 5 пациентов с редкими моногенными интерферонопатиями. Несмотря на малое число больных, они детально описаны с оценкой клинических, лабораторных признаков, ИФН-I индекса. Всем пациентам проведено генетическое исследование, обнаружены варианты, потенциально ассоциированные с развитием интерферонопатий. Оценена чувствительность предварительных классификационных критериев интерферонопатий I типа. В данном разделе наряду с клиническими примерами собственных наблюдений автора приводятся данные турецких авторов и разработанные ими предварительные классификационные критерии интерферонопатий. Представлялось бы более целесообразным привести данный фрагмент в литобзоре или в разделе «обсуждение», применив и оценив чувствительность этих критериев на примере собственных пациентов. Тем не менее, данный раздел работы важен тем, что делает акцент на характерных клинических проявлениях, позволяющих заподозрить наличие интерферонопатии как в ряду АВЗ, так и среди классических РЗ.

В главе «Обсуждение» полученные результаты сопоставляются с данными, уже описанными в литературе по каждому разделу диссертации.

Одним из важных результатов работы является создание алгоритма диагностики интерферонопатии у детей на основании исследования ИФН-I индекса как с целью диагностики, так и для подбора и оценки эффективности терапии. Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты рецензируемого исследования. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертации нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. При оценке ИФН-I индекса при СКВ в динамике не выявлено корреляций с параметрами активности, при ЮДМ напротив выявлено. Отмечалась ли корреляция положительной динамики ИФН-I индекса у пациентов с СКВ и ЮДМ с какой-либо конкретной терапией?
2. Какие цитокины в практике было бы целесообразно смотреть при СКВ для оценки активности и эффективности терапии?
3. Кому из пациентов с ЮДМ Вы рекомендовали бы проведение генетического тестирования?
4. Каким категориям пациентов с СКВ, ЮДМ Вы считаете целесообразным и необходимым определять ИФН-I индекс?

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертационная работа Раупова Рината Каусаровича ««Клинические и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей, связанных с нарушением интерферонового пути», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21- Педиатрия, выполненная под руководством д.м.н., доцента Костика Михаила Михайловича, является квалифицированным научным трудом, решающим актуальную задачу по изучению роли сигнальной системы интерферонов I типа в развитии ревматических заболеваний, а также разработке алгоритмов диагностики с использованием ИФН-I индекса.

По своей актуальности, новизне и научно-практической ценности диссертационная работа Раупова Р.К. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Светлана Олеговна Салугина

(подпись)

Подпись д.м.н. Салугиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь

Никитинская О.А.

02.02.2023

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

115522, Российская Федерация, город Москва, Каширское шоссе, дом 34а.

Тел. +7 (495) 109-21-77

e-mail: sokrat@irramn.ru