

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М.Сеченова Минздрава России(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор
А.А. Свистунов
01. 2023г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работе Раупова Рината Каусаровича на тему «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

К наиболее часто встречающимися в детском возрасте иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности к собственным тканям, , помимо, юношеского артрита, относят системную красную волчанку (СКВ), ювенильный дерматомиозит (ЮД), системную склеродермию (СС). В развитии ревматических заболеваний большую роль играют наследственная предрасположенность. Триггерами могут быть средовые факторы- инфекции, инсоляция, стресс. Однако полного понимания этиопатогенеза этих заболеваний до настоящего времени не достигнуто. В последнее время в мировой ревматологии активно начали изучать альтернативные патогенетические пути развития ревматических заболеваний. Так, одним из важнейших механизмов является нарушение регуляции интерферон – I – опосредованного иммунного ответа. Методом оценки активности сигнального пути интерферонов I типа является анализ ИФН-I индекса. Актуальным является изучение валидности и значимости ИФН-I индекс у детей с СКВ. СКВ - одно из самых

вариабельных по клиническим проявлениям и течению заболеваний. В настоящее время описано до 100 локусов восприимчивости к полигенной, многофакторной СКВ и до 30 генов, ассоциированных с моногенной волчанкой и СКВ-подобными фенотипами. Разработка диагностических и терапевтических алгоритмов у пациентов с СКВ на основании оценки генетических нарушений является перспективным направлением. Так же одной из основных теорий патогенеза ювенильного дерматомиозита является гиперактивация сигнальной системы интерферонов I типа. Продemonстрировано повышение ИФН-I индекса в сыворотке крови, кожных и мышечных биоптатах у взрослых пациентов с дерматомиозитом. Изучение ИФН-I индекса у детей с ювенильным дерматомиозитом ограничены несколькими исследованиями с малой выборкой пациентов.

Отдельный интерес представляют моногенные заболевания, характеризующиеся нарушением гомеостаза интерферон-I-опосредованных иммунных реакции, повышением концентрации интерферонов I типа и экспрессии интерферон-I-регулируемых генов. Основу патогенеза составляют генетические дефекты, приводящие к гиперактивации сигнального пути интерферонов I типа. В настоящее время известно около 40 генов, мутации которых приводят к интерферопатиям I типа. Стандарты диагностики дифференциальной диагностики и лечения интерферопатии I типа в настоящее время не разработаны. Есть общие признаки, характерные для большинства интерферопатии - ранний возраст дебюта, лихорадка, кожные проявления (ливедо, перниоподобная сыпь), поражение нервной и костной системы, что напоминает классические ревматические заболевания, и поэтому они в первую очередь попадают в поле зрения ревматолога и педиатра

Научная новизна

Настоящая работа является уникальной, так как впервые системы получены новые данные об уровне ИФН-I индекса и об активности сигнальной системы интерферонов I типа у детей с различными ревматическими заболеваниями. Впервые сопоставлены клинико-лабораторные данные с результатами ИФН-I индекса и молекулярно-генетического исследования у детей с СКВ, ЮДМ, моногенными интерферопатиями. Определена взаимосвязь между уровнем ИФН-I индекса и его компонентов с уровнями цитокинов, хемокинов и ростовых факторов у пациентов с СКВ. Проведено секвенирование экзона с определением вариантов генов, регулирующих систему врожденного иммунитета, у пациентов с СКВ. Обнаружены ранее неописанные варианты генов, ассоциированных с развитием СКВ. Впервые выделены гены, характерные для якутской популяции пациентов с СКВ. У пациентов с интерферопатиями I типа обнаружены ранее

неописанные варианты генов, регулирующих сигнальный путь интерферонов I типа. Оценена диагностическая роль ИФН-I индекса при интерферопатиях I типа.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Данное исследование впервые проведено в России, а некоторые фрагменты работы - впервые в мире. Автором проведено исследование патогенетических механизмов развития ревматических заболеваний у детей на основании комплексной оценки интерферонового индекса, цитокинов, хемокинов, ростовых факторов и генетического исследования. Обнаружены ранее не описанные варианты генов, ассоциированных с развитием СКВ и интерферопатии. Продемонстрирована роль ИФН-I индекса как биомаркера активности кожного поражения у пациентов с ЮДМ. Проведена оценка чувствительности предварительных классификационных критериев интерферопатии, определены дополнительные симптомы, которые могут использоваться в качестве критериев. Оценена эффективность применения ингибиторов янус-киназ у пациентов с интерферопатиями. Определено, что ИФН-I индекс может использоваться для оценки эффективности терапии блокаторами янус-киназ.

Разработаны принципы использования ИФН-I индекса в качестве диагностического инструмента в клинической практике при СКВ, ЮДМ, интерферопатиях I типа.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования используются в работе педиатрического отделения №3 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, педиатрического отделения №1 ЛОГБУЗ «ДКБ», СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», кафедре госпитальной педиатрии, кафедре общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Предложенный алгоритм диагностики ревматических заболеваний у детей с учетом ИФН-I индекса может быть рекомендован в работе детских ревматологов, иммунологов, генетиков.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, заключений

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации аргументированы, обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений (обследовано 148 детей, из них 80 пациентов с СКВ и 15 с ЮДМ и 5 с редкими моногенными интерферопатиями). В работе использовались современные метододы статистического анализа. Поставленная автором цель исследования раскрыта полностью, задачи выполнены. Результаты исследования полностью отражены в автореферате. 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.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлена программа исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, изучение данных анамнеза, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, однако вызывает сожаление, при анализе клинико-лабораторных данных пациентов с СКВ ряд показателей автор привел в периоде манифестации заболевания, а часть данных в периоде ремиссии, поэтому вызывает вопрос как при активной волчанке с яркими клиническими проявлениями, СОЭ составило 8 (2;21) или при наличии волчаночного нефрита более чем у 20% пациентов протеинурия составила 0,0 (0,0;1,6). Мы связываем эти неточности с большим объемом задач, поставленных автором, колоссальным объемом исследуемых параметров при большой выборке разнообразных патологий, связанных с нарушением интерферонового пути.

Заключение

Диссертационная работа Раупова Рината Каусаровича «Клинические и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей, связанных с нарушением интерферонового пути» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи совершенствования алгоритма диагностики ревматических заболеваний с учетом ИФН-I индекса, что имеет значение для практикующих педиатров, детских ревматологов, генетиков, т.к. позволяет дифференцировать пациентов, с ревматическими заболеваниями, оценивать нарушения разных звеньев иммунной системы, диагностировать редкие состояния, такие как интерферопатии, и персонализировать терапию.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости, диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24

Диссертация и отзыв обсуждения и одобрены на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №1 от 26.01.2023 г.)

Геппе Н. А.

[illegible]