

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Малиевского Виктора Артуровича  
о 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 федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности  
3.1.21. – Педиатрия

### Актуальность темы диссертационной работы

Ревматические заболевания – группа заболеваний, которые характеризуются хроническим воспалением органов и тканей вследствие аутоиммунных или аутовоспалительных реакций. Ревматические заболевания характеризуются относительно низкой распространенностью; их патогенез изучен недостаточно, а большинство лекарственных препаратов для лечения обладают неспецифическими противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектами. В последние годы наблюдается значительный прогресс в изучении патофизиологии воспаления, разработке диагностических критериев заболеваний и создании новых патогенетических обоснованных терапевтических средств.

Системная красная волчанка (СКВ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) одни из самых часто встречающихся системных ревматических заболеваний у детей. Широкий спектр клинических проявлений СКВ обусловлен разными патогенетическими механизмами развития заболевания. Известно, что у детей СКВ характеризуется более агрессивным течением и



частым вовлечением жизненно-важных органов. Кроме того, у детей чаще встречаются генетические нарушения, ассоциированные с СКВ. В настоящее время известны ассоциированные с развитием СКВ нарушения генов, которые затрагивают компоненты как врожденной, так и приобретенной иммунной системы. Частота генетических дефектов у пациентов с СКВ различается в зависимости от этнических и популяционных особенностей. Однако, ранее в Российской Федерации исследования, оценивающие генетические нарушения у детей с СКВ на большой выборке пациентов, не проводились.

Одним из основных механизмов развития СКВ и ЮДМ является нарушение интерферонового пути. В настоящее время применяются различные методы оценки состояния системы интерферонов, в т.ч. анализ интерферонового индекса (ИФН-I индекс) – количественный показатель экспрессии интерферон-регулируемых генов. Данные об уровне ИФН-I индекса у детей с данной патологией, его связь с клинико-лабораторными проявлениями малоизучены, возможность использования в качестве инструмента оценки эффективности препаратов, блокирующих различные звенья интерферонового пути, недостаточны.

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в фенотипической и генотипической характеристике аутовоспалительных заболеваний. Среди аутовоспалительных заболеваний выделена отдельная группа «интерферопатии», которые характеризуются нарушением регуляции интерферонового пути, что приводит к его хронической неконтролируемой активации. Клинические проявления интерферопатии, как правило, включают системную воспалительную реакцию, поражение кожи, нервной системы, васкулит, липодистрофию, интерстициальное поражение легких, панникулит. Некоторые интерферопатии могут иметь признаки таких аутоиммунных заболеваний, как СКВ и ЮДМ. Ежегодно открываются новые гены, ответственные за развитие интерферопатии.



Однако, стандарты диагностики и лечения интерферонопатии не разработаны.

### **Научная новизна**

Проведен детальный анализ состояния сигнальной системы интерферонов I типа у детей с СКВ, ЮДМ и интерферонопатиями. Определена взаимосвязь гиперактивации сигнальной системы интерферонов I типа с клинико-лабораторными проявлениям, цитокинами, хемокинами, ростовыми факторами и результатами генетического тестирования у пациентов с 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. Впервые выделены гены, характерные для якутской популяции пациентов с СКВ.

Доказана роль ИФН-I индекса как биомаркера активности кожного поражения у детей с ЮДМ.

У пациентов с интерферонопатиями I типа обнаружены ранее неописанные варианты генов, регулирующих различные звенья интерферонового пути. Оценена диагностическая роль ИФН-I индекса при интерферонопатиях I типа.

### **Практическая значимость работы**

Выделены клинические и лабораторные данные, ассоциированные с повышением ИФН-I индекса у детей с СКВ. Большинство детей с высоким ИФН-I индексом имеют генетические нарушения, связанные с развитием СКВ. Описаны клинические симптомы при СКВ, при которых показано генетическое исследование.

ИФН-I индекс может быть использован в качестве биомаркера активности кожного поражения у пациентов с ЮДМ. Определено, что ИФН-I

является дополнительным показателем в совокупности с клинико-лабораторными параметрами эффективности терапии блокаторами янускиназ.

Определена чувствительность предварительных классификационных критериев интерферопатии. Выделены симптомы, которые характерны для интерферопатии. Показана роль ИФН-I индекса в диагностике интерферопатии I типа.

Разработан диагностический алгоритм на основании определения ИФН-I индекса для пациентов с СКВ, ЮДМ, интерферопатиями.

### **Достоверность полученных результатов**

Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования. Методы исследования современны и информативны. Использованный клинический материал достаточен для высказанных предложений. Достаточный объём и репрезентативность выборки, распределение по группам и способы статистической обработки материала, тщательность и глубина проведённого анализа полученных результатов позволяют считать выводы и практические рекомендации достоверными.

Всего исследовано 100 пациентов, из которых 80 пациентов с СКВ, 15 пациентов с ЮДМ и 5 пациентов с интерферопатиями. Основную группу пациентов с СКВ составили 60 пациентов, которым определяли ИФН-I индекс, в динамике ИФН-I индекс исследован у 28 пациентов. Уровни цитокинов определены у 29 пациентов с СКВ. Оценена взаимосвязь ИФН-I индекса с клинико-лабораторными проявлениями СКВ и уровнями цитокинов. Генетическое тестирование проведено 51 пациенту с СКВ. Приведена характеристика обнаруженных 36 различных генетических вариантов с учетом патогенности вариантов и их частоты обнаружения. Генетические варианты распределены согласно патогенетическим звеньям.

Всем пациентам с ЮДМ определяли ИФН-I индекс. Сравнивались пациенты с высоким и нормальным уровнем ИФН-I индекса.



Описано 5 клинических случаев интерферонопатии с характеристикой симптомов, динамики заболевания, оценкой эффективности терапии, показателями ИФН-I индекса и результатами генетического тестирования.

### **Реализация и апробация результатов исследования**

Результаты исследования доложены 10 научных конгрессах, включая 6 всероссийских конгрессов с международным участием и 4 международных конгресса. 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 первого квартиля (Q1) базы данных Scopus.

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

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

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация Раупова Р.К. на тему «Клинические и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей, связанных с нарушением интерферонового пути» является комплексным научным исследованием, построена по традиционному принципу, содержит введение,

обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты», обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, и список цитируемой литературы, куда включены 190 источников, из них 184 публикаций в иностранной литературе.

Во введении обоснованы актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научно-практическая ценность и научная новизна работы, а также сформированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены современные данные о сигнальной системе интерферонов I типа, её роли в патогенезе СКВ и ЮДМ, о методах оценки активности сигнальной системы интерферонов I типа, об основных формах моногенных интерферонопатии I типа с описанием патогенеза, клинической картины и лечения, и о препаратах, которые действуют на сигнальный путь интерферонов I типа.

В главе «Материалы и методы исследования» доступно и информативно изложены основные методы и объём исследований, комплекс использованных методик, представлен дизайн исследования с описанием включенных пациентов. Также описаны основные этапы проводившегося исследования. Использованные методы статистической обработки материала описаны достаточно подробно.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Продemonстрировано, что большинство пациентов с СКВ имеют высокий ИФН-I индекс. Корреляционный анализ обнаружил достоверную положительную связь между ИФН-I индексом и лейкопенией, лимфопенией, феноменом Рейно, ливедоидной сыпью. Ценностью работы является то, что ИФН-I индекс в динамике исследовался у 28 пациентов, несмотря на то, что достоверной корреляции между изменениями в динамике ИФН-I индекса и параметрами активности заболевания не выявлено.

Несомненный интерес представляют данные сравнения уровня различных цитокинов у пациентов с высоким и нормальным уровнем ИФН-I



индекса. У пациентов с повышенным ИФН-I индексом уровень IL12-p40 оказался достоверно выше, чем у пациентов с нормальным ИФН-I. Выявлено, что среднее значение ИФН-α выше у пациентов с высоким ИФН-I индексом. Что, во-первых, подтверждает валидность ИФН-I индекса как показателя активности сигнальной системы интерферонов I типа, во-вторых, свидетельствует о гиперэкспрессии интерферонов II типа, в регуляции которых участвует IL12-p40.

При проведении генетического тестирования у пациентов с СКВ особое внимание уделено представителям якутской популяции. У 9 из 14 пациентов якутского происхождения обнаружено 12 редких генетических вариантов в различных генах. Примечательно, что 3 пациента имели идентичную патогенную мутацию в гене *PTPN22* с.1127C>T, а 2 пациента имели патогенный вариант в гене *TREX1* с.-26-1G>A.

Пациенты с ЮДМ были распределены на 2 группы в зависимости от уровня ИФН-I индекса, большинство пациентов имели высокий ИФН-I индекс. Обнаружена достоверная корреляция между ИФН-I индексом и активностью кожного и мышечного поражения. Примечательно, что в отличие от пациентов с СКВ, у пациентов с ЮДМ ИФН-I индекс коррелировал с активностью заболевания в динамике.

В группу пациентов с интерферопатиями I типа включено 5 пациентов, все девочки (табл.4). Все пациенты, у которых исследовался ИФН-I индекс (4/5 пациентов), имели повышение показателя в 5 и более раз. Все пациенты имели варианты генов, связанные с ИФН-I сигнальной системой. Четыре пациента удовлетворяли предварительным клиническим критериям интерферопатии I типа. Терапия блокаторами янус-киназ была эффективна у 4/5 пациентов.

Выводы логично вытекают из представленного материала, хорошо обоснованы и грамотно изложены. Практические рекомендации сформулированы понятно, соответствуют поставленной цели и задачам

работы. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

В работе Раупова Р.К. нет разделов, вызывающих принципиальные возражения и замечания.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Как Вы оцениваете перспективы применения ингибиторов ИФН I типа или его рецепторов в лечении ревматических заболеваний у детей?
2. Как результаты Вашего исследования могут повлиять на совершенствование стратегии лечения СКВ, ЮДМ и интерферопатий?
3. Как Вы можете патогенетически обосновать эффективность ингибиторов янус-киназы у детей с интерферопатиями?

### **Заключение**

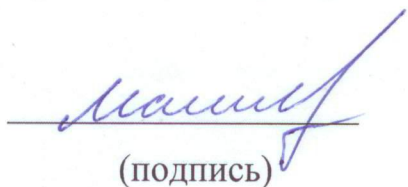
Диссертационная работа Раупова Рината Каусаровича «Клинические и молекулярно-генетические особенности ревматических заболеваний у детей, связанных с нарушением интерферонового пути», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 - Педиатрия, выполненная под руководством д.м.н., доцента Костика Михаила Михайловича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи изучения роли сигнального пути интерферонов I типа при системной красной волчанке, ювенильном дерматомиозите и интерферопатиях I типа, генетических особенностей системной красной волчанки и интерферопатий I типа, что имеет значение для педиатрии и ревматологии, поскольку предложенный алгоритм диагностики, разработанный на основе результатов диссертации, является ценным инструментом для диагностики ревматических заболеваний у детей, позволяет выделить пациентов группы риска, которые могут иметь генетические нарушения, а также контролировать активность заболеваний и оценивать эффективность терапии.



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, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный детский ревматолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан и Приволжского федерального округа:

  
(подпись)

Виктор Артурович Малиевский

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: 8 (347) 272-41-73

[www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru)

e-mail: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru)

