

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной **Жоговой Ольгой Валериевной** на тему: «Клинико-генетические особенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму»

по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Защита состоялась 16 мая 2022 года, протокол № 9

Присутствовали: 17 членов диссертационного совета, из них 10 членов совета по специальности 3.1.21. Педиатрия.

№ п/п	Ф.И.О.	Ученая степень	Шифр специальности в совете	Отрасль науки
1	ГУЗЕВА Валентина Ивановна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
2	НОВИК Геннадий Айзикович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
3	САВЕНКОВА Надежда Дмитриевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
4	ТЫРТОВА Людмила Викторовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
5	ГУЗЕВА Оксана Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
6	ЖЕЛЕНИНА Людмила Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
7	КРУЧИНА Татьяна Кимовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
8	ЛЕВИАШВИЛИ Жанна Гавриловна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
9	ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
10	РЕВНОВА Мария Олеговна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
11	СКРИПЧЕНКО Наталья Викторовна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
12	СКРИПЧЕНКО Елена Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
13	СУСЛОВА Галина Анатольевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
14	ФОМИНА Мария Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
15	ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
16	ЧУТКО Леонид Семенович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
17	ШАБАЛОВ Николай Павлович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки

Заключение диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 мая 2022 г. № 9

О присуждении Жоговой Ольге Валериевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-генетические особенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму» по специальности 3.1.21. Педиатрия принята к защите 14 марта 2022 года (протокол № 6) диссертационным советом 21.2.062.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, тел. (812) 295-06-46, e-mail: spb@gpma.ru, <http://www.gpmu.org/>, утвержденного приказом Минобрнауки России от 06 августа 2015 г. № 894/нк.

Соискатель Жогова Ольга Валериевна, 25 мая 1982 года рождения.

В 2006 году окончила 2-й медицинский факультет Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского по специальности «Педиатрия».

В 2020 г. окончила очную аспирантуру на кафедре педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Работает в должности врача-ревматолога соматического отделения ГБУЗ Республики Крым «Республиканская детская клиническая больница» г. Симферополя и в должности ассистента кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Диссертация выполнена на кафедре педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Научный руководитель: Лагунова Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский

федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, заведующая кафедрой.

Научный консультант: **Костик Михаил Михайлович** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор кафедры; главный детский ревматолог Северо-Западного федерального округа.

Официальные оппоненты:

Жолобова Елена Спартаковна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра детских болезней, профессор кафедры

Малиевский Виктор Артурович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом медицинских наук, доцентом Спиваковским Юрием Марковичем, заведующим кафедрой факультетской педиатрии, доктором медицинских наук, профессором Черненковым Юрием Валентиновичем, заведующим кафедрой госпитальной педиатрии, указала, что диссертационная работа Жоговой Ольги Валериевны «Клинико-генетические особенности семейной средиземноморской лихорадки в Крыму» 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 присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Жогова О.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Хотелось бы услышать ответы автора на следующие 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. 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?

Соискатель имеет 27 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 6 публикаций – в журналах, индексируемых в международной базе Scopus, 4 из которых в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. В опубликованных работах отражены подходы к диагностике аутовоспалительных заболеваний, клинические, генетические и терапевтические особенности семейной средиземноморской лихорадки. Проведен сравнительный анализ пациентов крымско-татарского происхождения с турецкими пациентами, описаны историко-этнографические аспекты формирования крымско-татарской национальности, как отдельной этнической группы, объясняющей появление мутаций гена MEFV в популяции крымских татар. Объем научных публикаций составляет 45 страниц.

В публикациях соискателя в полной мере отражены наиболее существенные положения и выводы диссертационной работы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Жогова, О.В. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению / М.М. Костик, О.В. Жогова, Н. В. Лагунова, С. В. Ивановский и др. // **Вопросы современной педиатрии.** – 2018. - Т. 17, - №5. – С. 371-380. (ВАК, Scopus)
2. Жогова, О.В. Семейная средиземноморская лихорадка в республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания / О.В. Жогова, Н.В. Лагунова, С.В. Ивановский, Салугина С.О., Костик М.М. // **Научно-практическая ревматология.** – 2019. - Т 57. - №3. - С 339-344. (Scopus)
3. Жогова, О. В. Течение и исходы семейной средиземноморской лихорадки у пациентов крымско-татарской национальности: предварительные результаты исследования серии случаев / О.В. Жогова, С.В. Ивановский, Н.В. Лагунова, А.В. Тумакова, М.М. Костик // **Вопросы современной педиатрии.** – 2020. - Т 19. - №3. - С 200-206. (ВАК, Scopus)

4. Жогова, О.В. Многоликость аутовоспаления: синдром дефицита аденозиндезаминазы 2 (dada2) у ребенка 12 лет / А.Л. Козлова, З.А. Нестеренко, В.И. Бурлаков, О.В. Жогова, Белкина Ю.Е., и др. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** - 2021. - Т. 100. - №2. - С. 246-253. (ВАК, Scopus)
5. Жогова, О.В. Синдром дефицита мевалонаткиназы: опыт одного центра / А.Л. Козлова, В.О. Блудова, В.И. Бурлаков, Е.В. Райкина, Т.В. Варламова, М.А. Курникова, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, А.Л. Хорева, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, Е.И. Калашникова, Л.Н. Игишева, Н.В. Мартынова, О.В. Жогова, С.Б. Зимин, О.В. Барабанова, Ю.В. Котова, Г.А. Новичкова, А.Ю. Щербина // **Научно-практическая ревматология.** - 2021. - Т. 59. - № 3. - С. 326-334. (Scopus)

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На диссертацию и автореферат поступили следующие отзывы:

1. Доктора медицинских наук **Бурцевой Татьяны Егоровны**, профессора кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Минобрнауки России.
2. Доктора медицинских наук **Салугиной Светланы Олеговны**, ведущего научного сотрудника лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
3. Кандидата медицинских наук **Лигостаевой Елены Алексеевны**, заведующей педиатрическим отделением ГБУ РО «Областная клиническая больница».

Все отзывы положительные. Принципиальных замечаний и вопросов нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается высоким уровнем их компетенции, научным вкладом в практическую деятельность и наличием публикаций по тематике диссертационного исследования, представленного к защите. Доктор медицинских наук, профессор Елена Спартаковна Жолобова является признанным авторитетным специалистом в области педиатрии и ревматологии, имеет значимое количество публикаций, близких тематике диссертационной работы. Доктор медицинских наук, профессор Виктор Артурович Малиевский является известным специалистом в области клинической педиатрии и ревматологии. Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России является одним из ведущих научных и лечебных учреждений Российской Федерации. Его сотрудники Ю.М. Спиваковский, Ю.В. Черненко имеют значимое количество публикаций, соответствующих тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

дана подробная характеристика семейной средиземноморской лихорадки в Крыму (у 25-ти пациентов крымско-татарской национальности и 40 пациентов турецкой национальности в Турции), на которой было **установлено**, что клинические проявления, а также генетические варианты семейной средиземноморской лихорадки имеют свои особенности у пациентов крымско-татарской национальности в сравнении с турецкими пациентами: более частая лихорадка, артрит, артралгии, боли в грудной клетке, боли в животе, рожеподобные высыпания. У пациентов крымско-татарской национальности с ССЛ генетические особенности патогенных вариантов в гене MEFV характеризуются:

- более высокой частотой гетерозиготных патогенных вариантов – 71,4%; по сравнению с пациентами турецкой национальности - 25,0 %;

- более высокой частотой встречаемости патогенных вариантов M694V гена MEFV - 90,5 %, по сравнению с пациентами турецкой национальности – 68,5%;

отмечено, что среди 128 здоровых взрослых добровольцев крымско-татарской национальности 10,2% исследуемых являются бессимптомными носителями патогенных вариантов в гене MEFV, а также, что в Крыму большинство пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой имеют крымско-татарскую национальность;

установлено, что крымско-татарская национальность является отдельной этнической группой, у которой семейная средиземноморская лихорадка имеет свои клинические, терапевтические и молекулярно-генетические особенности;

описано что у пациентов с ССЛ частота колхицинорезистентности составила у детей крымско-татарского происхождения - 33,3% (из них 9,5% непереносимость терапии колхицином) и 27,5% - у детей турецкого происхождения. Частота применения генно-инженерной биологической терапии составила 33,3% у пациентов крымско-татарской национальности и 27,5 % у пациентов турецкой национальности: канакинумаб получали 42,8% пациентов крымско-татарской национальности и 77,7% турецкой национальности; тоцилизумаб: 28,5% пациентов крымско-татарской национальности и 11,1% - турецкой национальности. При оценке эффективности терапии: более 75,0% пациентов как крымско-татарской, так и турецкой национальности достигли клинко-лабораторной ремиссии;

показано, что среди всех аутовоспалительных заболеваний в Крыму доля детей крымско-татарской национальности составила 80,6%. Среди пациентов с периодическими лихорадками выявлено 6 детей (19,4%) с другими редкими аутовоспалительными заболеваниями (ССЛ – 80,0%; синдром SAVI – 3,3%; DADA2-синдром – 3,3%; CANDLE-синдром – 3,3%; HIDS-синдром – 3,3%; системная форма ЮИА – 3,3%).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: впервые **описаны** особенности течения семейной средиземноморской лихорадки у крымско-татарской национальности, **доказано**, что ранее у крымских татар, являющихся отдельной этнической группой, не была описана семейная средиземноморская лихорадка. Установлено, что 10,2% здоровых взрослых

людей крымско-татарского происхождения являются носителями патогенных вариантов гена MEFV: 93,0% носители гетерозиготных вариантов, 7,0% гомозиготных вариантов; из них – носителями высокопенетрантного варианта мутации M694V являются 69,0% исследуемых. Ориентировочная расчетная численность пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой в Крыму составляет 200 человек среди пациентов крымско-татарского происхождения, **отражены** особенности клинического течения, терапии, генетических вариантов семейной средиземноморской лихорадки у крымско-татарской этнической группы в Крыму в сравнении с турецкой этнической группой; **разработаны** подходы к диагностике аутовоспалительных заболеваний в Крыму на основании данных об эпидемиологии этих заболеваний.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе уточняющие статистические методы обработки данных. **В работе выводы важны** для понимания проблематики более ранней диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки среди пациентов, не относящихся к этническим группам;

изложены основные положения, раскрывающие вопросы историко-этнографического формирования крымско-татарской национальности, как этнической группы с высоким риском носительства патогенных вариантов в гене MEFV;

изучены вопросы формирования клинических особенностей, терапии и генетических вариантов у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой крымско-татарской национальности в сравнении с турецкими пациентами;

проведена модернизация диагностики: **рекомендовано** более раннее выявление семейной средиземноморской лихорадки у пациентов с периодическими лихорадками, а также **разработан** алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики аутовоспалительных заболеваний в Крыму на основании данных об эпидемиологии семейной средиземноморской лихорадки и других аутовоспалительных заболеваний.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу: соматических, хирургических и инфекционных отделений Республиканской детской клинической больницы, Симферопольской городской детской клинической больницы, Республиканской детской инфекционной клинической больницы. Отдельные положения диссертации **использованы** при написании учебно-методических пособий, включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов и слушателей кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы **использован** достаточный объем наблюдений, современные методы исследования, адекватный статистический анализ полученных данных;

теория проведенного исследования **построена** на известных, опубликованных в отечественной и международной литературе, проверяемых данных и фактах;

идея формирования особенностей течения семейной средиземноморской лихорадки у каждой этнической группы **базируется** на международном опыте наблюдения и ведения пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой;

использованы ранее полученные данные зарубежных и отечественных авторов о клинических и генетических вариантах, терапии семейной средиземноморской лихорадки;

установлены качественные и количественные совпадения авторских результатов об особенностях течения семейной средиземноморской лихорадки в этнических группах турецкого, армянского, еврейского, греческого и итальянского происхождения, играющих важную роль в формировании крымско-татарского этноса;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Анализ полученных данных выполнен с применением пакетов статистических программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (MedCalc Software, Бельгия).

Личный вклад соискателя состоит в том, что автором выполнено обследование детей на базе ГБУЗ Республики Крым «Республиканская детская клиническая больница» г. Симферополя, изучены материалы из историй болезни, предоставленные турецкими коллегами, а также проведен сбор материалов для молекулярно-генетического исследования здоровых взрослых добровольцев крымско-татарской национальности. Автором проведен информационно-патентный поиск и анализ литературы, результаты которого представлены в разделе «Обзор литературы» и свидетельствуют об отсутствии аналогичных научных работ, обоснованы тема и актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, определен его дизайн. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, их теоретический анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации. Подготовлены к печати статьи, написана и оформлена диссертационная работа.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью сделанных выводов и взаимосвязанностью защищаемых положений.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Членами диссертационного совета была подтверждена обоснованность назначения доктора медицинских наук, доцента Костика Михаила Михайловича научным консультантом по диссертации Жоговой Ольги Валериевны. Следующие части диссертационного исследования: молекулярно-генетические исследования пациентов с семейной

средиземноморской лихорадкой, а также молекулярно-генетические исследования здоровых лиц крымско-татарской национальности выполнялись в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, доцента Костика Михаила Михайловича. Международная координация исследования с участием специалистов университета Hacettepe из г. Анкара, Турция осуществлялась доктором медицинских наук, доцентом Костиком Михаилом Михайловичем. Научный консультант Костик Михаил Михайлович является ведущим специалистом в области иммунологии, иммуногенетики, периодических лихорадок и аутовоспалительных заболеваний, имеет значимое количество публикаций по данной тематике в ведущих научных рецензируемых журналах, входит в группу разработчиков федеральных клинических рекомендаций по семейной средиземноморской лихорадке и другим аутовоспалительным заболеваниям.

Соискатель Жогова Ольга Валериевна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы в полном объеме и аргументировано.

На заседании 16 мая 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научной задачи – оптимизации алгоритма диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Крыму, имеющей большое значение для педиатрии и практического здравоохранения, присудить Жоговой Ольге Валериевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, участвующих в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 16, против - нет, недействительных бюллетеней - 1.

16.05.2022 г.

Председатель
диссертационного совета 21.2.062.02
д.м.н., профессор



В.И. Гузева

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.062.02
д.м.н., доцент

Л.В. Тыртова