

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации на тему «Эффективность ранней диагностики муковисцидоза у детей на региональном уровне (на примере ХМАО-Югры)» Донникова Максима Юрьевича, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Несвоевременность диагностики муковисцидоза (МВ) у детей в раннем возрасте влечет за собой целый ряд негативных событий, сопровождающихся прогрессирующим поражением легких, инвалидизацией, снижением качества и продолжительности жизни. Сложность ранней диагностики МВ до внедрения федерального неонатального скрининга МВ была обусловлена тем, что «золотой» стандарт диагностики данного заболевания – потовый тест – лишь ретроспективно подтверждал развивающуюся клиническую картину заболевания. С внедрением неонатального скрининга (НС) МВ ситуация радикально изменилась – большинство пациентов выявляются в течение первых месяцев жизни, что способствует раннему началу базисной терапии, снижению вероятности развития тяжелых осложнений. Эпидемиология МВ интенсивно изучается лишь в последние годы, что связано с развитием национального регистра этого заболевания, учрежденного с некоторым запозданием по примеру развитых стран. В ХМАО-Югре научное обобщение эпидемиологических данных по МВ до недавнего времени практически отсутствовало. Не проводилось сравнительных исследований особенностей течения МВ в двух группах детей – с НС и без него (до 2006 г.). Дальнейшее развитие терапевтических подходов привело к появлению таргетной терапии МВ, требующей тщательного отбора пациентов по наличию определенных типов мутаций в гене CFTR, которых известно уже более 2 000. Это делает как никогда актуальной эффективную генетическую диагностику МВ, которая крайне затруднена в регионах России и в основном выполняется на базе крупных генетических центров. В связи с этим, высоко актуально проведение данного диссертационного исследования целью которого явилось повышение качества оказания медицинской помощи детям с муковисцидозом на основе исследования особенностей течения болезни в условиях массового неонатального скрининга и оптимизации ранней диагностики заболевания на региональном уровне.

**Научная новизна** работы очевидна и заключается в установлении эпидемиологических особенностей МВ на территории ХМАО-Югры. Автором выявлено, что когорта детей с МВ на территории региона характеризуется ростом абсолютного числа больных, удельного веса пациентов с неонатальным скринингом и статистически значимым увеличением среднего возраста пациентов за период ведения регионального регистра. Автором установлены чувствительность и специфичность неонатального скрининга МВ в регионе, разработан и применен метод «плавающих» пороговых величин ИРТ, позволивший значительно снизить уровень ложноположительных результатов НС при сохранении высоких цифр специфичности и чувствительности теста, что наглядно продемонстрировано в проспективной части исследования.

Автором активно использованы современные генетические методы исследований для быстрого выявления мутаций в гене CFTR и ранней постановки генетического диагноза при МВ: предложена тройная комбинация методик, позволяющих в короткие сроки на уровне региональной генетической лаборатории, оснащенной стандартным оборудованием, провести расширенный молекулярно-генетический анализ гена CFTR, используя в качестве образца биоматериала, сухие пятна крови на бланках НС. Следует отметить, что автором впервые установлена структура мутаций в гене CFTR в популяции пациентов с МВ в региональных условиях ХМАО-Югры.

**Практическая значимость** работы определяется возможностью использования полученных эпидемиологических показателей МВ для адекватного планирования оказания медицинской помощи пациентам с МВ. Для рутинной работы по регулярной статистической обработке данных массового НС и расчету «плавающего» порогового

уровня ИРТ возможно использование разработанной автором программы ЭВМ, которая позволяет максимально автоматизировать трудоемкий этап анализа. Использование нового подхода позволит снизить уровень ложноположительных результатов, и следовательно, сократить уровень затрат на дальнейшие обследования (потовый тест, генетическая диагностика), снизить степень психологического стресса и тревоги у родителей новорожденных детей с сомнительными результатами теста. Предложенный автором в качестве первого этапа генетической диагностики метод анализа кривых плавления высокого разрешения (HRMA) поможет сократить время на проведение расширенной генетической диагностики, установить генетический диагноз уже на региональном уровне, без направления детей в федеральные генетические центры.

Исследование структурировано, что подтверждается четким дизайном, представленном в автореферате. Каждый из этапов исследования направлен на решение отдельных задач диссертационной работы. Статистическая обработка материала проведена грамотно и с использованием информационно-методов медико-биологической статистики. Методы и критерии статистики использованы в соответствии с целями исследования. Полученные автором результаты в достаточной степени представлены в научной печати: опубликованы 4 статьи из списка ВАК, 5 статей – в журналах базы данных Scopus. Результаты исследования доложены на известных международных и общероссийских научных форумах, внедрены в практику деятельности медицинских организаций г. Сургута, в учебный процесс на кафедре детских болезней вуза, где выполнялась данная научная работа. Работа одобрена локальным этическим комитетом. Организация исследования соответствует требованиям доказательной медицины.

Ознакомление с авторефератом позволило заключить, что диссертационное исследование М.Ю. Донникова «Эффективность ранней диагностики муковисцидоза у детей на региональном уровне (на примере ХМАО-Югры)», выполненное под руководством профессора, доктора медицинских наук В.В. Мещерякова является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи для педиатрии, соответствует п.п. 3 и 5 паспорта научной специальности 14.01.08 - Педиатрия, обладает научной новизной и имеет практическую значимость для педиатрии, соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в действующей редакции), предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а её автор, Донников Максим Юрьевич, достоин присуждения ему ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Заведующая кафедрой педиатрии №1  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
"Ярославский государственный  
медицинский университет"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор  
медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия;  
14.01.25 - Пульмонология), профессор

Мельникова Ирина  
Михайловна

Контактные данные:

150000 Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, телефон: +7(4852) 30-56-41, эл. почта: rector@ysmu.ru



19.11.2020