

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

ДОННИКОВА МАКСИМА ЮРЬЕВИЧА

«Эффективность ранней диагностики муковисцидоза у детей на региональном уровне (на примере ХМАО-Югры)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность исследования Донникова М.Ю. обусловлена тем, что муковисцидоз является одним из самых частых наследственных заболеваний, и продолжительность жизни пациентов во многом определяется временем начала базисной терапии и тяжестью поражения органов дыхания. Благодаря внедрению программ неонатального скрининга неонатального скрининга на муковисцидоз в России с 2006 г. достигнуты существенные успехи в ранней диагностике данной патологии. Однако, на уровне регионов эпидемиологическая ситуация систематически не исследовалась. Кроме того, протокол скрининга, используемый в России – двухкратного определения концентрации иммунореактивного трипсиногена в сухих пятнах крови – отличается высоким уровнем ложноположительных результатов, что ведет к чрезмерному использованию время затратных и дорогостоящих методов исследования, в том числе расширенного генетического тестирования мутаций в гене *CFTR*, что затруднено на уровне регионов. Поэтому важным как с научной, так и с практической точек зрения, является дальнейшее исследование возможностей совершенствования методов ранней диагностики муковисцидоза. Это делает актуальным исследование Донникова М.Ю. для педиатрической науки и практики.

Цель работы сформулирована чётко и лаконично. Поставленные задачи направлены на достижение поставленной цели. Работа организована в виде выполнения трёх её этапов, каждый из которых корректно охарактеризован автором с точки зрения клинической эпидемиологии. Определены критерии включения и исключения. Получено информированное согласие родителей на проведение исследования. Представленный в автореферате дизайн позволяет получить целостное представление о работе. Большое число единиц наблюдения, случайное их распределение при формировании выборочных совокупностей в группах сравнения и корректное применение статистических методов позволяют заключить об объективности полученных выводов. Каждый вывод соответствует одной поставленной задаче. Полученные автором результаты представлены в периодической научной печати, 4 статьи опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК.

Исследование Донникова М.Ю. имеет прикладное значение. Новым в работе являются: охарактеризованные проявления клинического патоморфоза муковисцидоза в условиях неонатального скрининга, установленные региональные эпидемиологические особенности заболевания, доказанные корреляционные связи между уровнем рождаемости, удельным весом детского населения и распространенностью муковисцидоза. Автор доказал на фактическом материале эффективность ранней диагностики заболевания на основе его неонатального скрининга для более благоприятного течения заболевания путем тщательного сравнительного анализа лечебных подходов и клинико-лабораторных, функциональных особенностей когорт детей с муковисцидозом в регионе.

Впервые в ХМАО-Югре установлены операционные характеристики теста ИРТ (чувствительность, специфичность), подтверждено высокое число ложноположительных результатов, что напрямую связано с использованием фиксированных пороговых уровней иммунореактивного трипсиногена. Автором валидирован на большом объеме ретроспективных данных неонатального скрининга оригинальный подход определения «плавающих» пороговых уровней иммунореактивного трипсиногена, что затем было подтверждено в проспективной части исследования (2018-2019 гг.) значительным снижением числа ложноположительных случаев. Автором внедрена комбинация молекулярно-генетических методов для проведения расширенной генетической диагностики муковисцидоза путем использования в качестве первого этапа методики анализа кривых плавления высокого разрешения (HRMA) с последующим ограниченным в объеме секвенированием отдельных фрагментов гена *CFTR*, содержащих мутации. Новые методы позволили расшифровать структуру генетических мутаций при муковисцидозе в ХМАО-Югре, используя возможности региональной генетической лаборатории.

Практическая значимость работы определяется возможностью применения установленных эпидемиологических показателей на длительном горизонте планирования ресурсов здравоохранения, использовании дифференцированного подхода в организации лечебно-профилактических мероприятий. Автоматизированная методика расчета «плавающего» порога иммунореактивного трипсиногена (автором получено свидетельство на программу ЭВМ) и комбинация генетических методов (HRMA, секвенирование, MLPA гена *CFTR*) может применяться в работе медико-генетических консультаций с целью повышения эффективности ранней диагностики заболевания, в том числе - возможностью проведения расширенной генетической диагностики МВ на региональном уровне, без обращения в федеральные медико-генетические центры.

Таким образом, диссертационное исследование М.Ю. Донникова является актуальным, отличается научной новизной полученных результатов и имеет теоретическую и практическую значимость. Полученные результаты и разработанные автором методы позволяют рекомендовать их для широкого внедрения в деятельность медицинских организаций педиатрического профиля для ранней диагностики муковисцидоза у детей на региональном уровне.

Считаю, что работа М.Ю. Донникова «Эффективность ранней диагностики муковисцидоза у детей на региональном уровне (на примере ХМАО-Югры)» решает важную задачу педиатрии – совершенствование ранней диагностики муковисцидоза на основе комплексного подхода к решению поставленных задач с использованием современных принципов доказательной медицины, что позволяет судить о её полном соответствии критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

ШИРЯЕВА ГАЛИНА ПАВЛОВНА

Доктор медицинских наук (14.01.08), профессор,
профессор кафедры педиатрии с курсом ИДПО
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ.
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3.
Тел. 8 (347) 2721160; e-mail: rectorat@bashgmu.ru

04.11.2016

