

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор**



М. И. Секачева

2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Горяиновой Анастасии Васильевны **«Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей: клинико-генетические маркеры»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Изучение роли различных факторов, в том числе генетических, влияющих на течение и тяжесть такого заболевания как муковисцидоз, в настоящее время очень актуально, так как доказано, что «тяжелые» мутации в самом гене CFTR детерминируют лишь выраженность панкреатического статуса боль-

ных муковисцидозом. Несмотря на многолетний поиск генов-модификаторов, до сих пор остается не до конца изученной варибельность течения данного моногенного заболевания, объяснения причин формирования билиарного цирроза печени, и таких легочных осложнений как интерстициальный пневмофиброз, кистозно-фиброзная дисплазия, спонтанный пневмоторакс. В течение 5-6 лет изучается и применяется таргетная генетическая терапия муковисцидоза, но с учетом крайне высокой стоимости препаратов и воздействия только на ограниченный перечень к CFTR-мутаций, прогнозирование тяжести течения заболевания остается особо актуальным вопросом.

Настоящая диссертация является актуальной и своевременной, так как в ней изучается влияние соединительнотканной дисплазии, генетических и фенотипических маркеров, на формирование тяжелой легочной и гепатобилиарной патологии при муковисцидозе. До сих пор, ни отечественных, ни зарубежных исследований, проведенных по данному вопросу нет. В работе показана весомая роль дисплазии соединительной ткани в возникновении таких легочных осложнений МВ как интерстициальный пневмофиброз, ателектазы, кистозные и фиброзные бронхоэктазы, и цирроза печени; вклад полиморфизма гена MMP3 -1171 insA в формирование данных патологических изменений.

Рецензируемое исследование Анастасии Васильевны Горяиновой в определенной мере восполняет имеющийся пробел в указываемой проблеме, что детерминирует его актуальность, обуславливает его научную новизну и практическую значимость.

Научная новизна работы

В диссертации А.В. Горяиновой впервые изучена распространенность и тяжесть клинических форм дисплазии соединительной ткани у детей с муковисцидозом. Автором впервые доказана взаимосвязь клинических проявле-

ний ДСТ с формированием осложнений муковисцидоза (бронхолегочной патологии, цирроза печени). Показано, что у детей с МВ и выраженными проявлениями ДСТ отмечаются выраженные нарушения вентиляционной функции лёгких (степень снижения ОФВ₁) от умеренных до крайне тяжелых. В исследовании продемонстрировано, что для детей с МВ-ассоциированным циррозом печени класс А, В и С по Чайлд -Пью характерны выраженные формы соединительнотканной патологии, особенно при F3 – F4 по METAVIR, при синдроме внутрипеченочной портальной гипертензии и синдроме гиперспленизма.

Изучена взаимосвязь осложнённого течения муковисцидоза у детей с генетическими маркерами ДСТ, наиболее частыми полиморфизмами в генах COL3A1, LAMC1, IL10, IL8, IL1B, VEGFA, ESR1, MMP2, MMP3, MMP9, TIMP2. Ассоциация полиморфизмов данных генов с течением муковисцидоза в исследуемой популяции не выявлена, за исключением полиморфизма -1171 insA гена матричной металлопротеиназы 3 типа (MMP3). Соискателем впервые показана клиническая значимость аллели 6А полиморфизма -1171 insA гена MMP3 у детей с муковисцидозом и ДСТ, особенно при осложненных формах бронхолегочных проявлений МВ. У детей с генотипом 6А/6А (гомозиготы) клиническая выраженность дисплазии соединительной ткани была значительно выше, чем у детей с отсутствием полиморфизма, с генотипом 5А/5А.

Впервые показано, что использование модифицированной бальной шкалы в комплексе с клиническими признаками, позволяет с высокой степенью чувствительности и специфичности заподозрить наличие полиморфизма -1171 insA гена MMP3.

Достоверность полученных результатов и степень их обоснованности не вызывает сомнений и обусловлена выбором адекватного объекта, методов исследования, качеством проведения исследования с последующим анализом полученных данных. В главе «Результаты исследования» и «Обсуждение»

автор тщательно излагает и подробно обсуждает полученные данные, заканчивая каждый раздел небольшим заключением. Приведены результаты исследования 186 наблюдений пациентов с их комплексной оценкой выраженности дисплазии соединительной ткани по балльным таблицам, модифицированным под пациентов с муковисцидозом.

Графики, полученные в результате статистического анализа, достоверно отражают результаты. Выводы и практические рекомендации аргументированы, вытекают из поставленных задач и полученных результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования в большей степени представляют практический интерес. Применение балльной оценки позволяет для каждого пациента с ДСТ и муковисцидозом индивидуально оценить вероятность наличия и формирования бронхолегочных осложнений (с порогом ≥ 34 балла), наличия полиморфизма -1171 insA гена MMP3 (с порогом ≥ 26 баллов) и, при необходимости, назначить дополнительные исследования (генетический анализ) для подтверждения диагноза и обоснования индивидуальной схемы наблюдения и назначения комплексной коррекции ДСТ.

Высокая чувствительность и специфичность именно клинического метода балльной оценки в выявлении детей с полиморфизмом гена металлопротеиназы 3 типа, позволяет сократить финансовые затраты на обследование детей с муковисцидозом, и дифференцировать подход к проведению генетического исследования.

Показано, что при использовании скрининговой шкалы оценки степени выраженности соединительнотканной патологии, присвоении пациенту определенного суммарного балла, изменяется тактика ведения ребенка с выраженными формами ДСТ и МВ, учитывая доказанноеотягощающее действие ДСТ на формирование тяжелой патологии респираторного тракта при муковисцидозе. Разработан алгоритм ведения детей с муковисцидозом и дисплазией со-

единительной ткани, легко применимый и внедряемый в практическое здравоохранение.

Личный вклад автора

Автором лично проведена основная работа на всех этапах научного исследования: проведен анализ источников литературы, на основе которого грамотно составлен его обзор. Автором предложен дизайн исследования, самостоятельно определены цели и задачи, непосредственное проведение клинического осмотра всех пациентов выборки, самостоятельное личное ведение всех пациентов с оценкой тяжести муковисцидоза и наличия осложнений, основанного на клинических и лабораторно-инструментальных методах обследования. Автор осуществляла забор материала для проведения генетического исследования, подготовка анализируемого материала и участие в статистической обработке результатов исследования, проведении углубленного анализа результатов и интерпретации данных с последующей публикацией результатов.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация построена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Общий объем работы составляет 215 страницы машинописного текста, иллюстративный материал содержит 70 рисунков и 39 таблиц.

Во введении автор охарактеризовал актуальность, степень разработанности проблемы и обосновал необходимость углубления представлений о влиянии клинико-генетических маркеров дисплазии соединительной ткани на течение муковисцидоза.

В **обзоре литературы** грамотно, подробно, литературным языком и с соответствующими комментариями представлена информация о становлении

изучения такого моногенного заболевания как муковисцидоз, открытии гена CFTR, более 2000 мутаций, и последующем поиске генов-модификаторов, объясняющих вариабельность течения МВ. Далее раскрывается проблема системной мезенхимальной патологии, влияния полиморфизмов белков межклеточного матрикса и основного вещества на формирование фиброза легких и печени как при моногенных синдромах, так и при недифференцированных формах ДСТ. Высказывается предположение о коморбидности диспластических изменений у педиатрических пациентов с муковисцидозом. Содержание этого раздела свидетельствует о широком кругозоре автора и его способности к анализу имеющейся в литературе информации. Список литературы содержит 231 источник (67 отечественный и 164 зарубежных).

В главе «Материалы и методы» подробно изложены все методические приемы и описание технических нюансов выполнения работы. Диапазон методических подходов к решению поставленных задач свидетельствует о высокой квалификации и трудоспособности диссертанта. Были использованы адекватные поставленной задаче методики, в частности, комплексное обследование всех пациентов в исследовании в соответствии с протоколами ведения больных муковисцидозом, комплексная оценка фенотипических признаков ДСТ у всех детей в работе, и также проведен обширный генетический анализ – поиск частых и редких мутаций в гене CFTR (использование скрининговых панелей и NGS секвенирования гена), и определения полиморфизмов в генах соединительной ткани (генах коллагена, ламинина, металлопротеиназ, генах интерлейкинов, факторов роста эндотелия сосудов и эстрогеновых рецепторов).

Статистическую обработку данных автор проводил с помощью компьютерных программ Microsoft Excel прикладных программ SPSS v.22. Ее результаты подробно представлены в работе.

В главах «Результаты» и «Обсуждение результатов» подробно представлены полученные автором данные, проведен их анализ и сопоставление с имею-

щимися литературными сведениями. Раздел проиллюстрирован графиками и микрофотографиями.

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 работы - в материалах научных конференций, одна из них в материалах иностранного конгресса.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими правилами ВАК, текст хорошо выверен. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по существу выполненной диссертации нет, полученные результаты имеют важное значение для педиатрии. Встречающие некоторые оформительские недочеты не снижают значимости проведенного исследования и не оказывают влияния на полученные результаты работы.

Заключение

Диссертационная работа Анастасии Васильевны Горяиновой на тему «Роль дисплазии соединительной ткани в течении муковисцидоза у детей: клинико-генетические маркеры», выполненная на высоком методическом уровне под руководством доктора медицинских наук, профессора Шумилова Петра Валентиновича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – на основании выявленных фенотипических и молекулярно-генетических предикторов бронхолегочных и гепатобилиарных осложнений разработан алгоритм ведения детей с муковисцидозом и дисплазией соединительной ткани - имеющей существенное значение в практической педиатрии. По актуальности, глубине, объёму проведённых исследований, а также научно-практической значимости, диссертация Горяиновой А.В. отвечает п. 9 Положения о присуждения учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (протокол № 2 от 09 сентября 2019 года)

Заведующий кафедрой детских болезней

Института здоровья детей ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им И.М.Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет),

д.м.н., профессор

Геппе Н.А.



ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)
г. Москва, ул. Большая Пироговская
дом 2, стр.4; +7(499) 248-05-53;
e-mail: rektorat@mma.ru
Официальный сайт: <https://sechenov.ru>