

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Кондратьевой Елены Ивановны, на диссертационную работу
Новака Андрея Александровича на тему «Клинико-генетические варианты
первичной цилиарной дискинезии у детей», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21.
Педиатрия.**

Актуальность избранной темы

Проблема изучения первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) является актуальной в современной педиатрии, однако сопряжена с рядом трудностей. Одной из ключевых проблем изучения ПЦД, является редкость данной патологии. ПЦД встречается с частотой 1 на 10 000 – 1 на 40 000 новорожденных, что позволяет ее причислить к ряду орфанных заболеваний. В связи с редкостью заболевания особую ценность представляют исследования, включающие в себя большое количество, исследуемых детей.

В РФ частота заболевания не известна, диссертационных работ по данной проблеме не было. Изучение первичной цилиарной дискинезии с привлечением молекулярно-генетических методов диагностики осуществляется учеными во всем мире, однако дороговизна данного метода, ограничивает доступность исследования. Тем не менее, этот метод присутствует в критериях диагностики всех специализированных сообществ специалистов по респираторной медицине. Учитывая широкий спектр генов, вовлеченных в формирование цилии и ограничения в доступности применяемого метода молекулярной-диагностики, ценность когортных исследований представляет особенный интерес. Отсутствие исследований по данной проблеме в РФ обосновывает актуальность выполненной А.А. Новаком диссертационной работы

В настоящий момент ПЦД рассматривается как заболевание с прогрессирующим течением, клиническим полиморфизмом и различной степени выраженности признаков. Однако, рядом исследователей высказываются предположения о более четкой генотипически-фенотипической взаимосвязи заболевания. Помимо клинической характеристики заболевания, особый интерес представляет проблема диагностики ПЦД. В настоящее время не существует

«золотого метода» диагностики, что создает трудности в идентификации и своевременном оказании необходимой медицинской помощи.

Целью данной научной работы явилось совершенствование диагностики, раннего выявления первичной цилиарной дискинезии у детей на основании выделенных клинико-генетических вариантов.

Научная новизна

Научная новизна исследования Андрея Александровича Новака заключается во всестороннем анализе первичной цилиарной дискинезии у детей, с использованием молекулярно-генетических методов. Это дало возможность выделить различные клинико-генетические группы. В процессе работы была представлена обширная клинико-анамнестическая характеристика ПЦД, что помогло в дальнейшем определить закономерности, соответствующие выделенным группам детей. В ходе работы была показана генетическая характеристика детей с ПЦД в Российской Федерации. Были выделены ведущие фенотипы заболевания и обоснованы периоды течения патологического процесса. Для совершенствования диагностических мероприятий был предложен усовершенствованный алгоритм верификации заболевания с интеграцией модифицированной шкалы PICADAR, применяемой у детей старше 2х лет.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным клиническим материалом, использованием актуальных методик исследования пациентов и современных методов статистической обработки.

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клинических, инструментальных особенностей первичной цилиарной дискинезии у детей, в частности представлены данные о сроках развития клинических проявлений, особенностях поражения органов мишеней. Разработан дизайн исследования, создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных. Проведен анализ медицинской документации согласно намеченному плану и динамическое

наблюдение за детьми. Автор лично принимал участие в обследовании и курации пациентов, включенных в настоящее исследование. Выводы и практические рекомендации диссертации логично обоснованы, четко сформулированы, имеют несомненное научное и практическое значение, но выводы не всегда соответствуют сформулированным задачам, хотя имеют несомненное значение.

Материалы диссертации были доложены на научно-практических конференциях в России, и за рубежом. По теме опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Согласно поставленным задачам, исследование включало 280 детей с хронической бронхолегочной патологией, среди которых 180 детей страдали первичной цилиарной дискинезией. Формирование клинико-генетических групп основано по результатам полного секвенирования генома 80 детей с подтвержденным диагнозом ПЦД, что позволило выявить особенности клинического и анамнестического течения заболевания. Согласно разработанному протоколу проведен комплекс клинико-анамнестических (сбор анамнеза, физикальный осмотр), инструментальных (пульсоксиметрия, спирометрия, бодиплетизмография, аудиометрия компьютерная томография органов грудной клетки, придаточных пазух носа) методов обследования, дети консультированы врачом-оториноларингологом, врачом-сурдологом, врачом-генетиком. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10.0, Windows.

Дизайн исследования позволил реализовать все поставленные задачи. Таким образом произведена клинико-анамнестическая характеристика детей с ПЦД и модифицирован диагностический алгоритм.

Объем выборки, уровень статистической обработки и интерпретация полученных данных позволяют сделать вывод об объективности и статистической значимости полученных автором результатов.

Научные положения и выводы полностью отражают результаты исследования, согласуются с его целью и задачами.

Диссертационная работа Новака А.А. построена по традиционному принципам и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, приложения и списка литературы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 17 таблицами. Список литературы содержит 199 источника, из которых 34 отечественных и 165 зарубежных.

Введение отражает актуальность выбранной темы, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также основных положений, выносимых на защиту.

В главе «Обзор литературы» представлены данные как отечественной, так и зарубежной литературы об особенностях заболевания. Обзор делится на несколько подразделов, в которых автор описывает современные данные об эпидемиологии и морфологическом субстрате заболевания, клинико-анамнестической характеристики пациентов, взаимосвязи генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии со структурными аномалиями ресничек мерцательного эпителия, состоянии органов дыхания и ЛОР-органов у пациентов с первичной цилиарной дискинезией.

Во второй главе представлен общий дизайн исследования, критерии включения и исключения в исследование, характеристику пациентов и описание методов обследования детей. Изложены методы статистической обработки полученных результатов. Для оценки генотипа заболевания проводилось полное секвенирование генома, подробный процесс которого, также описан в соответствующей главе.

Третья глава «Результаты исследований» посвящена результатам, полученным в ходе исследования, в рамках поставленных задач. В этой части Андрей Александрович характеризует состояние органов мишеней у детей с ПЦД в целом, выделяя анамнестические и клинико-инструментальные особенности, а в последующем выделяет особенности поражения в каждой клинико-генетической группе. Особое внимание уделяется анамнестическим и клиническим особенностям заболевания, что повышает ценность исследования по профилю педиатрия. Автор выделяет генотипический полиморфизм первичной цилиарной дискинезии в Российской популяции, что имеет большое значение в совершенствовании молекулярной диагностики.

В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации, это указывает на умение Новака А.А. делать правильные выводы и ставить будущие вопросы.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно области исследования специальности, конкретно пунктам 1,2,3,5 и 6.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Положительно оценивая в целом диссертацию Новака А.А., следует отметить комплексный подход к решению проблемы систематизации клинико-генетических групп ПЦД, диссертация иллюстрирована достаточным количеством клинических наблюдений, которые представляют особый интерес.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Однако, следует отметить замечания, которые не умаляют «пионерский» характер исследования для РФ:

1. В главе методы не описан метод высокоскоростного видео-микроскопического анализа реснитчатого эпителия, который частично описан в результатах без описания компьютерной программы и аппаратуры.
2. Не ясна роль метода электронной микроскопии, который не полностью описан в главе «Результаты» и приводится только в алгоритме диагностики и исходя из зарубежных исследований структурных нарушений ресничек в зависимости от наличия патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ПЦД.

Следует отметить некоторые стилистические недочеты и опечатки, которые не перечат полученным результатам и научной-практической значимости проведенного исследования.

В целом, представленное диссертационное исследование является первым по данной проблеме в стране и является законченной научной работой. В рамках дискуссии хочу адресовать автору следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, является ли проведение молекулярно-генетической

- диагностики обязательным? Какова роль электронной микроскопии реснитчатого эпителия пациентов с ПЦД?
2. По результатам Вашего исследования, показатели функции внешнего дыхания у детей с ПЦД незначительно снижены относительно нижней границе нормы, однако, наблюдали ли Вы детей с неблагоприятным течением и низкими показателями функции внешнего дыхания?
 3. Как правильно называть метод - видеоассистированная микроскопия или Высокоскоростной видеомикроскопический анализ (BC BMA; HighSpeed VideoMicroscopy Analysis – HSVA или HSVMA). В предлагаемом «Алгоритме верификации первичной цилиарной дискинезии» данный метод и молекулярно-генетическая диагностика занимают одинаковое положение. С какого метода предлагается начинать диагностику?
 4. В усовершенствованную шкалу PICADAR не вошли - снижение слуха и пороки сердца. Их диагностическая ценность согласно вашему исследованию не велика? Был ли у ваших пациентов диагностирован полипозный риносинусит (полипы носа) и пигментный ретинит?

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Новака Андрея Александровича на тему «Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Мизерницкого Юрия Леонидовича, в которой содержится решение важной задачи оптимизации диагностики и подходов ведения детей с первичной цилиарной дискинезией, имеющее существенное значение для педиатрии.

По новизне, актуальности, объему, научной и практической значимости в области педиатрии диссертационная работа Новака Андрея Александровича полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК при Министерстве Науки и Высшего Образования Российской Федерации к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в

редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.). Автор Новак Андрей Александрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент:

Руководитель научно-клиническим отделом
муковисцидоза, главный научный сотрудник
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический
научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.21. Педиатрия)



Кондратьева Е. И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Адрес работы: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1.

Телефон: (495) 111-03-03, Электронная почта elenafpk@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кондратьевой Елены Ивановны заверяю.

Ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Медико-генетический научный
центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук



Воронина Е. С.

Дата 08.08.2024