

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**ВРИО Первый заместитель директора**  
**Федерального государственного**  
**бюджетного учреждения науки**  
**Федеральный исследовательский**  
**центр питания, биотехнологии**  
**и безопасности пищи,**  
**д.м.н., проф.**  
**С.А.Хотимченко**  
**\_\_\_\_\_ 2019 г.**



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**о научной новизне и практической значимости диссертационной работы Суркова Андрея Николаевича на тему: «Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия**

#### **Актуальность научного исследования**

В последние годы все актуальнее становится обсуждение проблем, касающихся генетической патологии в педиатрии, в частности, связанной с нарушением обмена веществ. С одной стороны, в связи с активно развивающимися методами ДНК-диагностики с успехом возможно верифицировать диагноз, но, с другой, – на практике имеет место низкая выявляемость таких заболеваний. К одним из них относится гликогеновая болезнь – тяжелая форма патологии углеводного обмена, возникающая в результате генетических мутаций, в генах, ответственных за синтез и распад гликогена, в результате чего депозиты этого крупного полимера глюкозы откладываются, в основном, в печени и/или в мышцах, что приводит к серьезным патологическим изменениям в этих органах. Если заболевание

вовремя не диагностировать, у пациентов с возрастом нарастают метаболические нарушения, повышается риск развития жизнеугрожающих состояний вплоть до летального исхода.

Существующий на практике алгоритм диагностики гликогеновой болезни, разработанный более 15 лет назад, уже не соответствует современным критериям оказания медицинской помощи в педиатрии, многие методики устарели. Разные типы гликогеновой болезни, которых на настоящий момент известно 15, клинически и лабораторно протекают схоже, однако прогноз при каждой из форм различен, поэтому чрезвычайно важна точная верификация типа заболевания с целью выработки индивидуальной тактики ведения каждого пациента, в связи с чем одной из наиболее актуальных проблем сейчас является разработка наиболее оптимального метода молекулярно-генетической диагностики.

Отсутствие современного опубликованного практического руководства для врачей приводит к гиподиагностике болезни в реальной клинической практике и ошибкам в тактике ведения пациентов. Отсутствуют также пособия для родителей детей с гликогеновой болезнью, поэтому родственники больного не имеют возможности выбрать верные стратегии поведения в тяжелой жизненной ситуации. Не разработан алгоритм маршрутизации пациентов с этой патологией на разных этапах оказания медицинской помощи.

Таким образом, крайне актуальным является решение проблемы оптимизации оказания медицинской помощи и реализации в клинической практике пациентоориентированного подхода к ведению детей с гликогеновой болезнью, улучшению их социализации, а также повышения осведомленности об этой патологии не только практикующих врачей, но и самих пациентов и членов их семей.

С учетом вышесказанного актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором поставлена цель, направленная на достижение и поддержание оптимального уровня контроля

над болезнью на основании разработки и внедрения инновационных методов ведения пациентов у детей с гликогеновой болезнью. Цели подчинены задаче, отражающие логику и последовательность выполнения работы.

### **Связь с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Новизна настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором разработан и внедрен комплексный алгоритм ведения детей с гликогеновой болезнью, позволяющий персонифицированно подойти к диагностике и лечению таких пациентов на разных этапах оказания медицинской помощи, предупредить развитие возможных осложнений, повысить качество их жизни и обеспечить психолого-педагогическую поддержку.

Автором впервые на основании создания электронной межрегиональной базы данных пациентов детского возраста с гликогеновой болезнью была представлена комплексная клинико-эпидемиологическая, патогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика выборки детей с печеночными формами гликогеновой болезни, показана динамика лабораторных показателей на фоне длительной терапии, особенности морфологических изменений в печени, определены возможности новых методов визуализации в диагностике гликогеновой болезни и освещены вопросы, касающиеся качества жизни и психолого-педагогической реабилитации таких пациентов.

В частности, в диссертационном исследовании Суркова А.Н. представлены важные данные о результатах молекулярно-генетического

обследования детей с гликогеновой болезнью. На основании запатентованной автором методики массивного параллельного секвенирования, позволяющим провести мультиплексную диагностику таргетных областей 20 генов, мутации в которых приводят к развитию известных форм гликогеновой болезни, было установлено, что чаще всего встречались патогенные варианты гена *PNKA2*, реже всего – гена *GBE1*, что согласется с международными данными о наибольшей частоте встречаемости типа IX и наименьшей – типа IV. Большой интерес представляют данные о том, что были выявлены мутации, характерные именно для российской популяции детей с гликогеновой болезнью, а 53,5% из всех выявленных патогенных вариантов ранее не были описаны.

Весьма ценными являются результаты исследования различных биомаркеров, характеризующих процессы программируемой клеточной гибели, фиброзирование печени и костного ремоделирования, что вносит новые знания в понимание аспектов патогенеза гликогеновой болезни.

Впервые автором проделана большая работа по получению данных, позволяющих дать психолого-педагогическую характеристику пациентам с этим заболеванием. Было доказано, что специфическая социальная ситуация развития, физически и социально-психологические ограничения становятся причиной возникновения различных по степени выраженности отклонений в психологическом развитии детей с гликогеновой болезнью, а также низкого уровня их социальной адаптации.

Результаты обследования пациентов показывают, что более благоприятное эмоциональное состояние наблюдается у детей с VI и IX типами, а менее благоприятное – с I и III типами, что тесно связано с разной тяжестью течения этих форм заболевания.

Все вышесказанное позволило автору впервые разработать комплексный алгоритм медицинской и психолого-педагогической помощи детям с разными типами гликогеновой болезни, что является весьма актуальным для педиатрической практики.

### **Значимость полученных результатов для развития отрасли**

На основании полученных в исследовании данных разработан комплексный алгоритм медико-психолого-педагогической помощи детям с гликогеновой болезнью, как на стационарном, так и амбулаторном этапах.

Разработанный электронный регистр пациентов позволяет поддерживать систематизацию и достоверность данных, их оценку в динамике. Автором проведена оценка регистра, проанализированы особенности течения различных типов гликогеновой болезни, проанализирована эффективность терапии.

В целом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о сформированной и научно-обоснованной автором концептуальной модели наблюдения, предполагающей модернизацию методов мониторинга здоровья у детей с гликогеновой болезнью в реальной клинической практике здравоохранения.

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

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования определяется следующими фактами. Сурковым А.Н. тщательно выстроен дизайн работы, основанный на многоэтапности исследования (25 этапов), предполагающий последовательное, логически вытекающее из предшествующего, выполнение поставленных задач. Общая и поэтапная выборочная совокупность обследуемых отвечает законам формирования исследуемой выборки, что характеризует ее репрезентативность и означает возможность экстраполяции полученных результатов на генеральную популяционную совокупность.

Идейная направленность работы и ее практическая реализация основаны на тщательно проанализированной автором современной доказательной базе о качестве, эффективности и безопасности медицинской

помощи детскому населению с гликогеновой болезнью, включающей основополагающие мировые источники доказательных сведений в области медицины (Cochrane Library MEDLINE, EMBASE и др.).

Использованный в работе широкий комплекс методов исследования (лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических, психолого-педагогических и др.) соответствует требованиям клинических рекомендаций и отражает современные мировые тенденции в области диагностики наследственных болезней обмена веществ и практики оценки качества жизни, основанной на высоко валидизированных методиках.

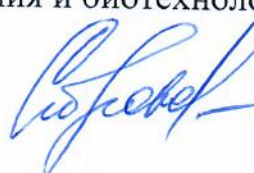
Комплекс статистических методов анализа фактического материала включал наряду с традиционными методами описательной статистики аналитические методы – линейный корреляционный анализ, однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений, что подтверждает высокую степень достоверности полученных результатов.

Исследование проведено с применением метода извлечения информации из клинических текстов, методов интеллектуальной диагностики, метода определения относительной значимости симптомов заболевания, метода построения ассоциативных правил, что, в целом, определяет высокий уровень доказательности выдвигаемых положений и выводов. Полученные автором данные сопоставлены с современными зарубежными исследованиями, что полностью подтверждает высокую степень актуальности изучения данной проблемы.

Таким образом, цель, поставленная автором, достигнута, задачи выполнены. Объем выполненных исследований, разностороннее диагностическое сопровождение, использованные методы статистического анализа позволяют считать научную новизну, выдвигаемые положения, выводы работы, практические рекомендации аргументированными, обоснованными и достоверными.

Отзыв на диссертацию Суркова Андрея Николаевича «Гликогеновая болезнь у детей: новые аспекты патогенеза, современные подходы к диагностике, оптимизация ведения пациентов» обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников лаборатории возрастной нутрициологии, отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», протокол № 25 от 11.03.2019 г.

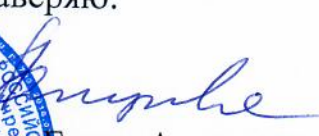
Заведующая отделением  
педиатрической гастроэнтерологии,  
гепатологии и диетологии  
Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
доктор медицинских наук,  
профессор РАН

 Строкова Татьяна Викторовна

Личную подпись д.м.н., проф. РАН Строковой Т.В. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
кандидат технических наук



  
Смирнова Елена Александровна

10 апреля 2019 г

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»)

Почтовый адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Фактический адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Тел.:(495)698-53-60

Факс:(495)698-53-79

E-mail: mailbox@ion.ru

Веб-сайт: www.ion.ru