

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Лошковой Елены Владимировны на диссертационную работу Васенёвой Юлии Олеговны на тему «Комплексная оценка здоровья и эффективности таргетной терапии муковисцидоза у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность избранной темы исследования

Диссертационная работа Васенёвой Юлии Олеговны посвящена одной из актуальных проблем современного лечения муковисцидоза – изучению эффективности проведения таргетной терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе у детей.

Муковисцидоз является одним из самых часто встречаемых орфанных заболеваний у детей, которое характеризуется поражением всех экзокринных желёз, жизненно важных органов и систем. С момента внедрения в педиатрическую практику таргетной терапии кардинально изменился прогноз пациентов с муковисцидозом. Стандартная схема базисной терапии, общедоступная для всех пациентов, независимо от их варианта нуклеотидной последовательности гена *CFTR*, направлена лишь на замедление прогрессирования патологического процесса, минимизацию последствий хронического воспаления, но является не способной восстановить функцию нарушенного белка-транспортера.

Последние десятилетия характеризуются значительным прогрессом в изучении гена *CFTR* и созданием возможности реализации

персонализированного подбора терапии для детей с муковисцидозом. При этом следует отметить, что при большом разнообразии выявленных патогенных вариантов гена *CFTR* отсутствует универсальный патогенный механизм, определяющий функцию хлорного канала, что диктует разные подходы к контролю эффективности таргетной терапии с использованием *CFTR*-модуляторов. В актуальных российских и зарубежных публикациях представлены данные о положительном влиянии применения *CFTR*-модуляторов на показатели легочной функции, нутритивный статус пациентов с муковисцидозом, функционирование органов ЖКТ. В то же время продолжают отсутствовать однозначные заключения об эффективности таргетной терапии у пациентов различных возрастных групп, сохраняется необходимость в получении сведений о взаимосвязи между проведением терапии *CFTR*-модуляторами и изменением бактериального состава дыхательных путей. По-прежнему не представлены сведения о возможности использования неинвазивных диагностических маркеров для оценки эпителиального повреждения легочной ткани у детей с муковисцидозом.

Еще одно обстоятельство отражает несомненную актуальность данного научного исследования – необходимость разработки способов прогнозирования факторов, определяющих риск обострения бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом. Использование прогностических моделей, построенных на знаниях о предикторах обострения, способно обеспечить своевременную коррекцию терапии у детей с муковисцидозом в реальной клинической практике.

Цель диссертационного исследования, направленная на оценку клинической и прогностической эффективности проведения терапии *CFTR*-модуляторами у детей с муковисцидозом, сформулирована четко. Задачи исследования поставлены адекватно и полностью направлены на раскрытие поставленной цели.

Таким образом, все сказанное выше определяет актуальность и своевременность диссертационной работы Васенёвой Ю.О.

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

Проведенное исследование характеризуется высоким методологическим уровнем, при выполнении которого автором использованы современные и высокотехнологические методы лабораторного и инструментального обследования. Молекулярно-генетические исследования для оценки микробиологического состава секрета дыхательных путей выполнены методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных, полученных в ходе проведения диссертационного исследования. Название диссертационной работы соответствует поставленной автором цели исследования и содержанию работы. Для достижения поставленных задач автором корректно сформированы группы наблюдения с включением группы контроля. Учитывая немногочисленность выборок исследования, в работе применен статистический инструментальный анализ малых чисел. Оценка результатов лечения CFTR-модуляторами осуществлялась непрерывно на протяжении 12 месяцев, включая 3 визита пациентов. Сравнительный анализ между группами – основной и контрольной, - проводившийся по результатам контрольных визитов, лег в основу оценки клинической эффективности назначения таргетной терапии.

Таким образом, методология формирования групп, дизайн исследования, основанный на многоэтапности и сравнительном анализе «случай-контроль», выбор лабораторных и инструментальных методов исследований, применение методов аналитической статистики, позволяют считать полученные результаты выполненной диссертационной работы аргументированными и достоверными.

Апробация основных положений диссертации проведена в достаточном объеме: в виде представлений на медицинских конференциях и конгрессах различных уровней; публикации печатных работ, из которых 3 научных статьи в опубликованы в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией

(ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ для публикаций основных научных результатов. Автором исследования подана заявка (№ 6245018757 от 19.10.2025) на патент ЭВМ для прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с муковисцидозом "CF_analitic".

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационного исследования Васенёвой Ю.О., в первую очередь, представлена тем, что автором доказана эффективность терапии CFTR модуляторами в отношении уменьшения числа бронхолегочных обострений, требующих госпитализации и назначения парентеральной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом.

Автором отмечена высокая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в нормализации сниженных показателей ФВД: ОФВ₁, ФЖЕЛ, бронхиальной обструкции умеренной степени. Установлена значимо более выраженная эффективность терапии ивакафтор+лумакафтор в нормализации показателей функционирования органов пищеварения.

Значимым аспектом научной новизны являются и полученные результаты о значимо более высокой эффективности терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в сравнении с использованием ивакафтор+лумакафтор в отношении уменьшения частоты встречаемости низких показателей ФВД, в достижении нормализации результатов потового теста. Относительно терапии ивакафтор+лумакафтор автором показано, что двухкомпонентная терапия была более эффективна в достижении нормальных биохимических показателей функционирования печени в сравнении с применением ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор.

Кроме того, весомым достижением данного исследования является определение автором молекулярно-генетических свойств микроорганизмов, населяющих дыхательные пути детей с муковисцидозом в условиях проведения

терапии CFTR-модуляторами. Исследователем впервые установлено, что проведение терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор снижало риск выявления генов антибиотикорезистентности микробиома дыхательных путей в 2 раза. Еще одним важным аспектом научной новизны является представление автором сведений о сывороточной концентрации биомаркера СА19-9, являющегося предиктором фиброзного ремоделирования легочной ткани, на фоне приема CFTR-модуляторов. Автором было доказано, что риск высокой сывороточной концентрации биомаркера СА19-9 выше в 7 раз у детей с муковисцидозом, не получающих CFTR-модуляторы.

Исследователю удалось продемонстрировать данные о выявленных информативных признаках, позволяющих прогнозировать развитие бронхолегочных обострений, требующих проведение парентеральной антибактериальной терапии у детей с муковисцидозом. Автором предложена высокочувствительная (96,9%) и высокоспецифичная (85,7%) математическая модель, позволяющая предсказать развитие обострения бронхолегочного процесса и необходимость назначения парентеральной АБТ у детей с муковисцидозом.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что полученные в рамках диссертационного исследования сведения значимо расширяют имеющуюся на сегодняшний научную базу данных, посвященную применению таргетной терапии муковисцидоза у детей.

Значимость результатов исследования для науки и практики

Результаты проведенного исследования имеют важное научное и практическое значение. Важными являются полученные результаты об уровне сывороточной концентрации углеводного антигена СА 19-9 у пациентов с муковисцидозом детского возраста, являющегося неинвазивным биомаркером прогрессирующего фиброза легких; показана значимость его динамики на фоне терапии CFTR-модуляторами.

Наряду с этим, исследователем подтверждено снижение потребности в парентеральной антибактериальной терапии на фоне терапии CFTR-модуляторами. Автором подчеркнута диагностическая ценность метода ПЦР-РВ, позволяющего за несколько часов диагностировать колонизацию дыхательных путей.

Значимым для расширения научной базы данных об аллельной частоте генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у детей с муковисцидозом является представление автором сведений о молекулярно-генетической характеристике детей с муковисцидозом в одном из регионов РФ.

Представляется особенно значимым для клинической практики разработанная исследователем математическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать обострения бронхолегочного процесса у пациентов с муковисцидозом. Внедренный автором в работу лечебно-профилактических учреждений информационный Telegram-канал «CF_analitic_bot» способен оказывать поддержку врачам-педиатрам и специалистам узких специальностей при принятии решения о необходимости коррекции базисной терапии и своевременного назначения антибактериальных лекарственных средств.

Таким образом, полученные научные сведения по рассматриваемой в диссертации актуальной проблеме открывают новые возможности для осуществления персонализированного подбора лекарственной терапии и для профилактики развития обострения бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом.

Внедрение полученных результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница». На базе ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» организовано диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом, в том числе получающих таргетную терапию. Организован прием пульмонолога в кабинете муковисцидоза.

Разработан и внедрен информационный Telegram-канал «CF_analitic_bot» с целью поддержки врачей-педиатров, пульмонологов, осуществляющих диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом (@CF_analitic_bot) для прогнозирования риска бронхолегочного обострения на основе клинических данных пациента и получения рекомендаций о необходимости коррекции базисной терапии и своевременного назначения антибактериальных лекарственных средств.

Полученные в рамках исследования данные используются в учебном процессе для студентов и ординаторов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Васенёвой Ю.О. является законченным научно-исследовательской работой, изложенной на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 11 рисунками. Диссертация построена по традиционному плану и включает введение, главу, посвященную литературному обзору, главу описания материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, главу «Заключение», выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 61 отечественных и 137 зарубежных источников.

Автореферат выполнен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней, в полной мере отражает основные положения диссертации.

Во введении автором обозначена актуальность и научная и практическая значимость научного исследования. Цель работы представлена корректно, сформулированные задачи достаточны для достижения поставленной цели.

В первой главе представлен обзор литературы, отражающий современное состояние проблемы проведения патогенетической терапии муковисцидоза у детей. Проведенный автором анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящее время сохраняется необходимость расширения научных знаний об эффективности терапии CFTR-модуляторами, о возможности

разнонаправленного влияния CFTR-модуляторов на системы органов, о зависимости заселения дыхательных путей микроорганизмами от факта применения таргетной терапии, о способах малоинвазивной диагностики процессов фиброизирования тканей у детей с муковисцидозом.

Во второй главе диссертации (материалы и методы) автором представлен дизайн диссертационной работы, разъяснены критерии включения и невключения в исследование. Исследователем дана полная характеристика групп наблюдения и описаны способы лабораторных и инструментальных методов обследования детей. Статистическая обработка полученных материалов исследования выполнена корректно с использованием подходящих методов статистического анализа, которые обеспечили высокий уровень достоверности полученных выводов и защищаемых положений диссертации.

В третьей главе содержится исходная клинико-анамнестическая характеристика детей с муковисцидозом на момент включения в исследования, позволяющая комплексно оценить состояние здоровья данных детей в начале наблюдения.

На протяжении всей работы прослеживается этапность проведения исследования.

В четвертой главе представлены результаты сравнительного анализа эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом. Автором продемонстрированы сведения о сравнительной оценке лабораторных, инструментальных показателей. Отдельно отмечен результат влияния CFTR-модуляторов на микробиологический состав секрета дыхательных путей и приведены значения маркеров пневмофиброза у детей, получающих и не получающих терапию CFTR-модуляторами.

В пятой главе обозначены факторы риска развития обострения бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом. Кроме этого, автор представляет вниманию читателей формулу прогноза развития бронхолегочных обострений у детей с муковисцидозом. В главе соискатель приводит клинические

примеры и демонстрирует возможное использование формулы прогноза бронхолегочных обострений.

В заключении исследователь резюмирует полученные данные собственных наблюдений, сопоставляет свои результаты с данными отечественных и зарубежных ученых. Автор сформулировал 7 выводов, полностью соответствующих поставленной цели и задачам. Практические рекомендации построены логично, направлены на привлечение внимания врачей практического здравоохранения, соответствуют полученным результатам диссертационного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Васенёвой Ю.О. оставляет положительное впечатление и позволяет говорить о достаточной квалификации ее автора. Принципиальных возражений к основной сути исследовательской работы, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам и выводам нет. Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия и направлениям исследования: п. 1, 3, 7.

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В процессе изучения работы возникли вопросы, которые хотелось бы обсудить в порядке дискуссии:

1) Чем Вы можете объяснить различную степень влияния двухкомпонентой и трехкомпонентной таргетной терапии на улучшение показателей функции внешнего дыхания в динамике у детей с муковисцидозом?

2) Вами был разработан и внедрен информационный Telegram-канал «CF_analitic_bot». Имеется ли обратная связь со специалистами, осуществляющими диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом, и позволило ли использование бота своевременно произвести коррекцию базисной терапии и назначить антибактериальные лекарственные средства?

Поставленные вопросы имеют дискуссионный характер, не снижают практического значения исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

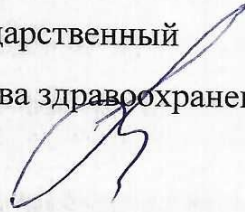
Диссертационная работа Васенёвой Юлии Олеговны на тему «Комплексная оценка здоровья и эффективности таргетной терапии муковисцидоза у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная задача, позволяющая получить достоверные научные данные о клинической и прогностической эффективности проведения терапии CFTR-модуляторами у детей с муковисцидозом. Решение данной задачи имеет важное практическое и научное значение для педиатрии.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, объему проведенных исследований, достоверности полученных результатов, методическому уровню, полноте изложения материалов, количеству публикаций диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. N 842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Васенёва Юлия Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии,

кафедры факультетской педиатрии с курсом детских
 болезней лечебного факультета
 Федерального государственного
 бюджетного образовательного учреждения
 высшего образования "Сибирский государственный
 медицинский университет" Министерства здравоохранения
 Российской Федерации



Лошкова Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
 образования «Сибирский государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации

634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2

Тел.: 8 (3822) 909-823

e-mail: office@ssmu.ru

Подпись заверена:

Кандидат медицинских наук,
 доцент, проректор по учебной работе
 Федерального государственного
 бюджетного образовательного учреждения
 высшего образования "Сибирский государственный
 медицинский университет" Министерства здравоохранения
 Российской Федерации



Окороков А.О.

30.01.2026г.

Сведения о Лошковой Елене Владимировне, д.м.н., доценте, профессоре кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, выступающей официальным оппонентом по диссертации Васенёвой Юлии Олеговны: «Комплексная оценка здоровья и эффективности таргетной терапии муковисцидоза у детей» по специальности: 3.1.21. Педиатрия

1	Фамилия, имя, отчество	Лошкова Елена Владимировна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)
5	Ученое звание	доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	634050, Томская область, г. Томск, Московский тракт, 2 8 (3822) 909-823 office@ssmu.ru https://ssmu.ru
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций), перечень согласно ГОСТ	1. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Мельникова Ю.Л., Тарасов М.В., Лошкова Е.В., Балинова Н.В., Щелькалина С.П. Состав тела у пациентов с муковисцидозом и его ассоциации с полиморфными вариантами генов энергетического обмена. <i>Медицинская генетика</i>. 2025;24(8):69-71. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.08.69-71 2. Жекайте Е.К., Мельникова Ю.Л., Балинова Н.В., Лошкова Е.В., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние полиморфных вариантов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе с учетом осложнений. <i>Пульмонология</i>. 2025;35(2):177-188. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-2-177-188 3. Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза / Е. В. Лошкова, Е. И. Кондратьева, Е. К. Жекайте [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453 // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 4. – С.

	443–453.
	4. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями / Г. Н. Янкина, Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 3 (211). – С. 98–111. 5. Особенности течения и эрадикации полирезистентной инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> при муковисцидозе: клиническое наблюдение / Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова, Е. Д. Николаева [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-16-166-173 // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 166–173. 6. Kashirskaya N., Kondratyeva E, Krasovskiy S, Starinova M, Loshkova E. The National Cystic Fibrosis Patient Registry of the Russian Federation – 9 years of experience (2011–2019). – DOI 10.1016/S1569-1993(21)01109-7. // Journal of Cystic Fibrosis. – 2021. – Т. 20. № S1. Р. 64. 7. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Жекайте Е.К., Никонova В.С. Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области. <i>Российский вестник перинатологии и педиатрии</i>. 2021;66(2):78-84. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-78-84

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014 № 7, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры госпитальной педиатрии,
кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней
лечебного факультета ФГБОУ ВО "Сибирский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ Лошкова Е.В.

30. 09 2026
М.В. Терехов

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета" Министерства здравоохранения Российской Федерации Кузнецовой Аллы Александровны на диссертационную работу Васенёвой Юлии Олеговны на тему «Комплексная оценка здоровья и эффективности таргетной терапии муковисцидоза у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность научного исследования

Муковисцидоз (МВ) – самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В основе патогенеза лежат патогенные мутации в гене *CFTR*, ответственного за синтез, сохранение структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (*CFTR*), регулирующего трансмембранный перенос ионов хлора. До недавнего времени терапия МВ носила исключительно симптоматический характер и была нацелена на сдерживание патологических процессов в респираторной системе и желудочно-кишечном тракте, вызванных дефектом гена *CFTR*. В настоящее время разработаны модуляторы *CFTR*, которые исправляют структуру данного белка и повышают его функциональную активность, когда он встраивается в мембрану в качестве хлорного канала. С появлением *CFTR*-модуляторов у медицинского сообщества появилась возможность проводить патогенетическую терапию МВ, осуществляя при этом персонифицированный подбор лекарственной терапии детям с МВ. В то же время применение таргетной терапии *CFTR*-модуляторами влечет за собой ряд вопросов, касающихся эффективности данного вида лечения. В связи с этим, научное обоснование изучения влияния применения *CFTR*-модуляторов на функцию внешнего дыхания (ФВД), состояние микробной контаминации дыхательных путей,

показатели функционирования органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, риски развития бронхолегочных обострений и прогрессирования фибротических процессов у детей с МВ, имеет важное научное и практическое значение. Выбор этой темы исследования важен и своевременен, ибо многие вопросы еще не нашли окончательного решения.

Работа Васенёвой Ю.О., направленная на оценку клинической и прогностической эффективности проведения терапии *CFTR*-модуляторами у детей с МВ, является актуальной. Задачи исследования конкретно сформулированы и полностью ориентированы на достижение поставленной цели.

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

Достижение автором высокой степени обоснованности научных положений выводов и рекомендаций стало возможным благодаря наличию тщательно спланированного дизайна исследования: многоэтапность исследования (4 этапа), позволила полностью отразить поставленные задачи и последовательность их выполнения. Формирование групп исследования – основной и контрольной, - произведено рационально, так как основано на проведении сравнительного анализа и осуществлено с учетом установленных критериев включения и невключения в исследование. Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии со стандартами ВОЗ, с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017г.). Комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики, использованных в ходе выполнения диссертационной работы, соответствует современным требованиям, предъявляемым к данным видам исследования (лабораторное и инструментальное оборудование, валидизированные тест-системы). На III этапе исследования автором определены критерии эффективности таргетной терапии МВ у детей. Статистическая обработка полученных данных произведена корректно с использованием

современных методов обработки информации и инструментами статистического анализа для когортного исследования, для исследования «случай-контроль». Для решения задач IV этапа с целью определения факторов, способствующих возникновению риска развития бронхолегочных обострений у детей с МВ, и при разработке формулы прогноза бронхолегочных обострений был использован алгоритм машинного обучения «случайный лес» и метод логистической регрессии.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикаций основных научных результатов. Подана заявка (№ 6245018757 от 19.10.2025) на патент ЭВМ для прогнозирования бронхолегочных обострений у пациентов с МВ "CF_analitic".

Методология проведенного исследования, объем проанализированных клинических данных, методы лабораторно-инструментальной диагностики, использованные современные способы статистической обработки данных определяют обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертационной работе. Выводы и практические рекомендации, четко сформулированы, логично вытекают из результатов исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в одном из регионов РФ определена аллельная частота генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у детей с МВ, выявлена высокая частота патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка *CFTR*

В ходе проведенного диссертационного исследования автором доказана клиническая эффективность терапии *CFTR*-модуляторами, заключающаяся в значимом снижении частоты бронхолегочных обострений, требующих госпитализации и назначения парентеральной антибактериальной терапии у детей с МВ.

Исследователем установлена высокая эффективность терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор в нормализации показателей ФВД: ОФВ₁, ФЖЕЛ. Доказана эффективность применения ивакафтор+лумакафтор для нормализации функции органов пищеварения.

При сравнительном анализе двух видов терапии («тройной» и «двойной») показана «приоритетность» применения препарата ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор на легочную функцию в нормализации показателей ФВД, а также потового теста. Терапия ивакафтор+лумакафтор, оказалась более эффективной для нормализации показателей функции печени в снижении риска развития гипербилирубинемии и гиперфосфатаземии при применении «двойной терапии»

Научной ценностью обладают результаты, свидетельствующие о снижении риска (в 2 раза) выявления генов антибиотикорезистентности микробиома дыхательных путей, снижении в сыворотке крови биомаркера фиброзного ремоделирования легких СА19-9 (в 7 раз), на фоне проведения терапии ивакафтор+тезакафтор+элексакафтор и ивакафтор у детей с МВ.

Важным аспектом научной новизны работы являются данные о выявленных информативных признаках, позволяющих прогнозировать развитие бронхолегочных обострений, требующих проведение парентеральной антибактериальной терапии у детей с МВ. В ходе проведения многофакторного анализа автором диссертационного исследования предложена математическая модель, позволяющая с высокой степенью чувствительности (96,9%) и специфичности (85,7%) предупредить развитие обострения бронхолегочного процесса, требующего необходимость госпитализации и назначения парентеральной АБТ у детей с МВ.

Таким образом, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования результаты расширяют научную базу об эффективности применения таргетной терапии и вносят существенный вклад в разработку персонализированного подбора лекарственной терапии у детей с МВ.

Значение для науки и практики

В результате проведенного исследования дополнена база данных об аллельной частоте генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена *CFTR* у детей с МВ в одном из регионов РФ, выявлена высокая частота патогенных генетических вариантов, приводящих к выраженным нарушениям функции белка CFTR.

Научную и практическую ценность представляют результаты изучения сывороточной концентрации углеводного антигена СА 19-9, являющегося неинвазивным бимаркером прогрессирующего фиброза легких. Показано, что содержание данного биомаркера зависело от проведения таргетной терапии: назначение CFTR-модуляторов способствовало снижению риска высокой концентрации СА 19-9 в 7 раз, что косвенно указывает на роль таргетной терапии в профилактике легочного ремоделирования и фиброзировании легких у детей с МВ.

Важное практическое значение имеют результаты, доказывающие положительную роль CFTR-модуляторов в снижении потребности в парентеральной антибактериальной терапии и ее продолжительности, в снижении риска появления генов антибиотикорезистентности микробиома дыхательных путей.

Практической значимостью обладает разработанная исследователем математическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать обострения бронхолегочного процесса у пациентов с МВ. Автором разработан и внедрен информационный Telegram-канал «CF_analitic_bot» с целью поддержки врачей-педиатров, пульмонологов, осуществляющих диспансерное наблюдение детей с МВ (@CF_analitic_bot) для прогнозирования риска бронхолегочных обострений на основе клинических данных пациента и получения рекомендаций о необходимости коррекции базисной терапии и своевременного назначения антибактериальных препаратов.

Краткая характеристика основного содержания диссертации

Диссертационная работа Васенёвой Ю.О. изложена на 176 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 11 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 198 источников: 61 отечественных и 137 зарубежных источника.

Во введении научной работы отражено обоснование актуальности диссертационного исследования, сформулирована цель и задачи; автором дана характеристика научной новизны полученных результатов; представлена характеристика основных положений диссертационной работы, а также ее теоретическая и практическая значимость.

Глава I содержит обзор литературы, посвященный современным представлениям о патогенетической терапии МВ у детей. Содержание главы подтверждает изучение исследователем достаточного объема научной медицинской литературы, материалы главы демонстрируют актуальность необходимости пополнения баз данных сведениями об эффективности терапии CFTR-модуляторами, влиянию таргетной терапии на микробиом дыхательных путей, о возможности использования неинвазивных диагностических маркеров для оценки эпителиального повреждения легочной ткани у детей. Структура обзора построена логично с анализом данных литературы.

Глава II «Материалы и методы» содержит описание формирования групп наблюдения, лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов и статистических способов обработки данных, полученных в ходе выполнения работы. Автором четко обозначены критерии включения и невключения в исследование в соответствии с поставленными целью и задачами. Исследователь сформировал основную группу, куда вошли 58 детей, использовавших терапию CFTR-модуляторами (основная группа была разделена в зависимости от получаемого лекарственного препарата на 2 подгруппы). Контрольную группу составили 23 ребенка с МВ, не получавшие терапию CFTR-модуляторами.

В главе III изложена клинико-anamnestическая характеристика детей с МВ.

В глава IV отражены результаты собственных исследований, проведен сравнительный анализ эффективности патогенетической терапии CFTR-модуляторами у детей с МВ.

Глава V содержит данные о возможности прогнозирования факторов, определяющих риск обострения бронхолегочного процесса, и представляет формулу прогноза развития бронхолегочных обострений у детей с МВ. Глава иллюстрирована клиническими примерами.

Глава «Заключение» посвящена обобщающему описанию и анализу самостоятельно полученных данных в процессе решения задач диссертационного исследования.

С учетом изложенного выше следует отметить, что в диссертации Васенёвой Ю.О. в полной мере представлена информация, позволившая автору определить основные положения, выносимые на защиту. Сформулированные исследователем выводы и практические рекомендации согласованы с поставленными задачами. Цель исследования автором достигнута.

Автореферат соответствует существующим требованиям, в полной мере представляет результаты исследования и логично отражает основные научные положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных работ. Автореферат хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками, оформлен в соответствии с требованиями п.25 Положения о присуждении ученых степеней. Принципиальных замечаний по диссертационной работе не возникло.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»: организовано диспансерное наблюдение детей с муковисцидозом, в том числе получающих таргетную терапию CFTR-модуляторами, прием пульмонолога в кабинете муковисцидоза.

Разработанный автором Telegram-канал «CF_analitic_bot» (@CF_analitic_bot) используется в практическом здравоохранении с целью информационной поддержки врачей, осуществляющих диспансерное наблюдение детей с МВ, для прогнозирования риска бронхолегочного обострения у ребенка и получения рекомендаций о необходимости коррекции терапии и своевременного назначения антибактериальных препаратов. Кроме этого, полученные исследователем данные используются в учебном процессе для студентов и ординаторов кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Критические замечания по содержанию и оформлению диссертационной работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В процессе изучения диссертации возникли вопросы, которые хотелось бы обсудить в процессе публичной защиты:

- 1) Какова частота развития бронхоэктазов у обследуемых Вами групп пациентов и их динамика на фоне проведения терапии *CFTR*-модуляторами?
- 2) Какие профилактические мероприятия по снижению риска бронхолегочных обострений у детей с МВ Вы бы порекомендовали на основании результатов выполненного исследования?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Васенёвой Юлии Олеговны на тему «Комплексная оценка здоровья и эффективности таргетной терапии муковисцидоза у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является самостоятельно выполненной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное практическое

и научное значение для педиатрии, а именно – оценка здоровья, клинической и прогностической эффективности таргетной терапии у детей МВ.

Диссертационное исследование по актуальности темы, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования, достоверности полученных результатов, методическому уровню, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. N 842 (в действующей редакции), предъявляемым Министерством науки и высшего образования РФ к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Васенёва Юлия Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Официальный оппонент,
Доктор медицинских наук, профессор кафедры
факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Министерства здравоохранения РФ

Кузнецова А.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
Тел.: 8 (812) 295-06-46; 542-39-83
e-mail.ru: spb@gpmu.org



Подпись заверена

**Сведения о Кузнецовой Алле Александровне, д.м.н., доцента, профессоре кафедры факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет", выступающей
официальным оппонентом по диссертации Васенёвой Юлии Олеговны: «Комплексная оценка здоровья и
эффективности таргетной терапии муковисцидоза у детей» по специальности: 3.1.21. Педиатрия**

1	Фамилия, имя, отчество	Кузнецова Алла Александровна
2	Ученая степень	Доктор медицинских наук
3	Отрасль науки	Медицина
4	Научная специальность, по которой защищена диссертация	3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)
5	Ученое звание	доцент
6	Полное наименование (в соответствии с Уставом, в т.ч. ведомственная принадлежность) организации, являющейся основным местом работы на момент предоставления отзыва в диссертационный совет, структурное подразделение, должность	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
7	Почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты, адрес сайта организации	194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2 8 (812) 295-06-46; 542-39-83 spb@gpmu.org https://gpmu.org/
8	Список основных публикаций по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние пять лет (не более 15 публикаций)	1. Зависимость функции почек от состояния водно-солевого обмена у детей с муковисцидозом / Ю. В. Наточин, А. А. Кузнецова, А. В. Нистарова, А. С. Марина. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-4-26-32 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 26–32. 2. Наточин, Ю. В. Na⁺/K⁺ отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях / Ю. В. Наточин, А. А. Кузнецова, А. В. Нистарова. – DOI 10.25557/0031-2991.2021.03.34-41 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2021. – Т. 65, № 3. – С. 34–41. 3. Наточин Ю.В., Прокопенко А.В., Кузнецова А.А., Шахматова Е.И. Функциональная диагностика синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона при пневмонии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 95–101.

	4. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Стрельникова В.А., Аверин А.П., Атипаева М.А., Кузнецова А.А., Генетические дисфункции системы сурфактанта у детей: результаты многоцентрового исследования. Доктор.Ру. 2023;22(3):22–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-22-31 5. Natchin YV, Kuznetsova AA, Prokopenko AV, Milani GP, Lava SAG, Marina AS. Osmoregulation in children with cystic fibrosis. Eur J Pediatr. 2020 May; 179(5):835-838. doi: 10.1007/s00431-019-03550-1. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31897839. 6. К.Е. Белозеров, Н.М. Соломатина, Н.Н. Абрамова, Е.А. Исупова, А.А. Кузнецова. Особенности проявлений юношеского артрита с системным началом у пациентов с развитием поражения органов дыхания в дебюте заболевания: результаты одноцентрового ретроспективного когортного исследования и обзор литературы. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (5): 44-53. – DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-44-53 7. Кузнецова А.А., Петрова С.И., Дубко М.Ф., Графская И.И., Соломатина Н.М. Идиопатический гемосидероз легких: трудности дифференциальной диагностики. Пульмонология. 2025;35(6):883-893. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-4444
--	--

В соответствии с п. 28 Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденным приказом Минобрнауки России от 13.01.2014, п. 22 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N° 842 и п. 5.12 приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 N° 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» даю согласие на обработку персональных данных, в том числе на совершение действий: сбор, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление), обезличивание, блокирование, уничтожение, использование и размещение их на официальном сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в единой информационной системе в сети «Интернет».

Официальный оппонент
 доктор медицинских наук, доцент,
 профессор кафедры факультетской педиатрии
 ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный
 педиатрический медицинский университет"
 Министерства здравоохранения Российской Федерации

Подпись А.А. Кузнецова
 удостоверяется
 29 12 2025 г.
 Нач. отдела деп. производства СПб ГПМУ
 Е.Н. Майорова

Кузнецова А.А.