

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной
работе ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В. И. Кулакова» Минздрава России,
— д. м. н., профессор

_____ Д. Н. Дегтярев



_____ марта 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На основании решения заседания Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

Диссертация «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия выполнена в отделе педиатрии Института неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исаева Медан Хасановна, 1993 года рождения, гражданство РФ, окончила ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова" Министерства

здравоохранения Российской Федерации в 2016 году по специальности «Педиатрия».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.08 – Педиатрия ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ. В настоящее время обучается в аспирантуре ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2023 году в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2020 года и по настоящее время Исаева Медан Хасановна работает в должности врача-педиатра Консультативно-педиатрического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ.

Научный руководитель: Дегтярева Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ.

Научный руководитель: Ребриков Денис Владимирович, доктор биологических наук, профессор, директор института трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам рассмотрения диссертационной работы «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация Исаевой Медан Хасановны посвящена актуальной проблеме педиатрии, решению вопросов, связанных с подходом к ранней диагностике билиарной атрезии, выявлению предикторов эффективности оперативного вмешательства, а также ведению детей в послеоперационном периоде при динамическом наблюдении пациентов с данным заболеванием. Диссертация написана в традиционном стиле с практической направленностью. Задачи исследования четко сформулированы и раскрывают суть работы. Научная новизна и практическая значимость неоспоримы. Положения для защиты отражают результаты работы. Исследование проведено на 170 детях с редкой патологией, разделенных на группы в соответствии с поставленными задачами. Критерии включения и исключения четко определены. Используются современные и информативные методы, включая полноэкзомное секвенирование для идентификации генетических вариантов. Результаты исследования представлены в виде рисунков и таблиц, с ясным и доступным стилем изложения. Выводы убедительны, а практические рекомендации раскрывают результаты работы.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Билиарная атрезия (БА) является наиболее распространенным заболеванием гепатобилиарной системы у детей первых месяцев жизни, составляя 45% случаев. Операция Касаи (портоэнтеростомия, ПЭ) – основной метод лечения БА, но эффективность оперативного вмешательства варьирует от 36% до 87,2%. Основными критериями эффективности ПЭ являются: купирование желтухи, появление окрашенного стула и снижение уровня

общего билирубина менее 34 мкмоль/л в течение 3–6 месяцев после операции. В случае неэффективности операции требуется проведение трансплантации печени в течение 6–12 месяцев после операции либо наступает летальный исход вследствие печеночной недостаточности. Однако факторы, влияющие на эффективность операции Касаи, остаются недостаточно изученными. Поздняя диагностика БА во всем мире является серьезной проблемой, которая приводит к развитию осложнений, включая геморрагический синдром. Для предупреждения подобных последствий необходимо своевременное выявление заболевания и адекватное использование витамина К. Изучение клинико-диагностических методов, включающих анализ клинических проявлений, лабораторных показателей и ультразвуковых характеристик в раннем неонатальном периоде, имеет важное значение для своевременной диагностики БА.

Молекулярно-генетические методы помогают понять генетические аспекты развития билиарной атрезии. Этиология заболевания определяется путем изучения генов-кандидатов, исследования числа копий генов, полногеномного поиска ассоциаций и секвенирования экзона. Однако генетические характеристики каждого пациента могут существенно влиять на тяжесть заболевания, и недостаточно исследований посвящено изучению генетических факторов, которые влияют на исход хирургического лечения БА.

Прогрессирование фиброза печени после успешной операции Касаи является значимой проблемой, влияющей на выживаемость детей с собственной печенью. Разработка неинвазивных маркеров для определения степени фиброза печени является крайне актуальной задачей, поскольку биопсия печени не может быть применена в качестве стандартного метода мониторинга в педиатрической клинической практике.

Исходя из всего вышеизложенного, актуальность данной темы исследования определяется необходимостью выявления предикторов эффективности операции Касаи на основании комплексного анализа клинических, ультразвуковых и молекулярно-генетических параметров, что

позволит оптимизировать тактику ведения детей с билиарной атрезией.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

В данном исследовании диссертантом было проанализировано 218 источников отечественной и зарубежной литературы, на основе которых был выполнен обзор литературы по изучаемой теме. Целью исследования являлось изучение редкого заболевания, для чего были обследованы 170 детей с билиарной атрезией.

Автором проводился анализ клинических, лабораторных и ультразвуковых данных в раннем неонатальном периоде, что позволило выявить наиболее чувствительные маркеры диагностики заболевания. Это важно для своевременного выявления заболевания и начала лечения, что может существенно повысить качество жизни пациентов.

В ходе исследования использовались различные методы, включая общеклинические и специальные, такие как полноэкзомное секвенирование. Полноэкзомный поиск ассоциаций позволил идентифицировать генетические варианты, которые достоверно отличают пациентов с БА от контрольных образцов. Были выявлены варианты в генах, которые могут вносить вклад в исход хирургической коррекции билиарной атрезии. Полученные результаты являются важными в понимании механизмов развития заболевания, определения групп риска и прогнозирования исхода хирургической коррекции.

Таким образом, настоящее исследование расширило понимание генетической основы билиарной атрезии. Оно может способствовать разработке индивидуализированных подходов к диагностике, лечению и прогнозированию исхода заболевания. В дальнейшем данные результаты могут быть использованы для улучшения стратегий лечения и ранней диагностики билиарной атрезии у детей, что, в свою очередь, может повысить качество жизни пациентов и улучшить их прогноз.

Кроме того, в исследовании проводился комплексный анализ пред- и

послеоперационных параметров у детей, которым проводилось хирургическое лечение. Это позволило выявить факторы, влияющие на исход лечения.

Проанализировав послеоперационные осложнения, их частоту и структуру у детей с эффективной ПЭ, исследователь смог определить наиболее распространенные осложнения, что позволило оптимизировать лечебный процесс.

Использованные в диссертации методы диагностики, методы статистической обработки полученных результатов являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Выводы и практические рекомендации соответствуют материалам, приведенным в диссертации.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов данного исследования подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (170), использование молекулярно-генетических методов исследования, а также современными методами статистической обработки данных.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые методом полноэкзомного секвенирования выявлены и описаны новые генетические варианты, характерные для детей с БА, проведен полноэкзомный анализ ассоциаций, в котором сравнивались пациенты с БА (разделенные на группы «эффективная операция» и «неэффективная операция») и контрольные образцы. Установлено, что холестерин является одним из наиболее чувствительных маркеров эффективности операции Касаи в послеоперационном периоде. С использованием современных статистических методов анализа разработана прогностическая модель эффективности операции Касаи, которая позволяет в ранний послеоперационный период определить эффективность ПЭ. В современных условиях научно обоснованы и выявлены неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры фиброза и цирроза печени у детей с БА. Впервые разработан алгоритм обследования новорожденного для ранней диагностики БА на основании изучения основных клинических симптомов заболевания и

сроков их манифестации в ранний неонатальный период на представительной группе пациентов при редком заболевании.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В исследовании методом построения прогностической модели показано, что наиболее чувствительными предикторами эффективности операции Касаи являются: степень выраженности фиброза печени, оцененная при проведении гистологического исследования биоптата печени, уровень прямого билирубина в сочетании с холестерином, оцененные на 14 ± 3 сутки после операции и наличие рудиментированного желчного пузыря по данным УЗИ до операции.

Выявлены неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры выраженности фиброза и цирроза печени у детей раннего возраста с БА. Методом полноэкзомного секвенирования обнаружены и описаны генетические варианты, характерные для больных БА, определены варианты, характерные для детей с эффективной и неэффективной ПЭ. Изучены ранние клинические симптомы БА и сроки их манифестации в неонатальный период. На основании полученных данных разработан алгоритм обследования новорожденных для ранней диагностики заболевания.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

С использованием полноэкзомного секвенирования выявлены и описаны новые генетические варианты, характерные для детей с БА. Разработана прогностическая модель эффективности операции Касаи, позволяющая определить успешность ПЭ в раннем послеоперационном периоде. Идентифицированы неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры фиброза и цирроза печени у детей раннего возраста с БА. Разработан алгоритм обследования новорожденных для ранней диагностики БА на основе анализа основных клинических симптомов и сроков их манифестации в ранний неонатальный период.

В целом, данная научная работа значительно расширяет понимание генетической основы БА, предоставляет новые инструменты для ранней

диагностики заболевания, а также способствует оптимизации и улучшению подходов к лечению детей с БА. Результаты исследования могут быть использованы для разработки индивидуализированных стратегий диагностики и лечения, что, в свою очередь, повышает качество жизни пациентов и улучшает их прогноз.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты научно-исследовательской работы были внедрены в клиническую практику отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ "НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова" Минздрава России, а также в работу торакального хирургического отделения ГБУЗ ДГКБ им. Н. Ф. Филатова.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Рассмотрение исследования в рамках диссертационной работы проводилось на заседании Комиссии по этике биомедицинских исследований при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 10 от 05.11.2020г).

Постановили: Комиссия по этике биомедицинских исследований рассмотрела материалы научного исследования на тему: «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии» и приняла решение одобрить проведение данного научного исследования» (исследователь – Исаева М. Х.);

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.21– педиатрия. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно пунктам 3 и 5.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 научные статьи, отражающие основные результаты диссертации: 1 статья опубликована в журнале, включенном в международные базы Scopus и Web of Science, 2 статьи – в журналах, включенных в международную базу Scopus; 1 статья обзорная опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 публикация в сборниках материалов всероссийской научной конференции.

Научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России: 1) Генетические аспекты этиологии билиарной атрезии. **Исаева М. Х.**, Белова В. А., Коростин, Д. О., Дегтярева, А. В. // Вестник РГМУ. –2020. – №6. –С. 5–14 (обзор).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1) Клинические проявления билиарной атрезии у новорожденных детей: необходимость скрининговой программы ранней диагностики. Дегтярева А. В., **Исаева М. Х.**, Филиппова Е. А., Сугак А. Б., Разумовский А. Ю., Куликова Н. В., Гордеева Е. А., Албегова М. Б., Зубков В. В., Ребриков Д. В. // Вопросы детской диетологии. – 2021. – №5. – С. 46–54. [**Scopus**]

2) Неинвазивные маркеры фиброза и цирроза печени у детей с билиарной атрезией. **Исаева М. Х.**, Дегтярева А. В., Сугак А. Б., Туманова Е. Л., Корчагина Е. Л., Разумовский А. Ю., Куликова Н. В., Гордеева Е. А., Албегова М. Б. // Вопросы детской диетологии. – 2022. – №4. – С. 31-41. [**Scopus**]

3) The Experience of Using Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Severe Recurrent Cholangitis in Children with Biliary Atresia after Kasai Surgery. Degtyareva, A. V., **Isaeva M. H.**, Silachev, D. N., Goryunov, K. V.,

Shevtsova, Y. A., Dubrovina, A. A. Burov, E. A. Filippova, V. V. Zubkov, L. V. Krechetova, V. V. Vtorushina, E. V. Inviyaeva, G. T. Sukhikh //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – №3. – С. 1-10. [Web of Science, Scopus]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Исаева М. Х. Ранние клинические проявления билиарной атрезии у детей / Дегтярева А. В., Исаева М. Х., Филиппова Е.А., [и др.] // Материалы XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя - 2021 - Москва, 29сентября-1 октября, 2021. - С. 117–118. (тезисы, включены в РИНЦ).

- **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) XIII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва, 2020;

2) XIV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва, 2021;

3) XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва, 2022;

4) Вторая Научно-практическая онлайн-конференция «Новые технологии в диагностике и лечении наследственных болезней» Москва, 2020;

5) XVII Российский онлайн конгресс «педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» 2020;

6) Научно-практическая конференция третьего Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным участием Москва, 2022;

7) VII Всероссийская мультимедийная научно-практическая конференция. Актуальные вопросы современной перинатологии: «сложный случай» 2021.

8) 4th Joint European Neonatal Societies Congress 2021,

9) 2nd International Congress on Biliary Atresia and related Diseases Bruges, Belgium, 2022.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Исаевой Медан Хасановны «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. Академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ.

Присутствовало на заседании 25 чел.

Результаты голосования: «за» – 25 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 21 февраля 2023г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор

Директор института неонатологии и педиатрии

ФГБУ «НМИЦ АГП

им. Академика В. И. Кулакова» Минздрава России



В.В. Зубков