

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, Строковой Татьяны Викторовны, на диссертационную работу Исаевой Медан Хасановны по теме: «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы работы

Диссертация Исаевой Медан Хасановны посвящена актуальной проблеме педиатрии, решению вопросов, связанных с подходом к ранней диагностике билиарной атрезии, а также ведению детей в послеоперационном периоде при динамическом наблюдении пациентов с данным заболеванием. Основным методом лечения признана операция Касаи, производительность которой широко варьирует. При неэффективности оперативного вмешательства детям требуется проведение трансплантации печени. Своевременное выявление предикторов эффективности хирургического лечения является одним из ключевых факторов, которые позволяют оптимизировать тактику лечения детей, своевременно направлять их для проведения трансплантации печени.

Своевременная диагностика билиарной атрезии является критически важным фактором во избежание возникновения осложнений и повышении эффективности лечения. Поскольку его симптомы неспецифические, и это редкое заболевание, врачи могут о нем забыть. Но в то же время раннее выявление билиарной атрезии позволяет своевременно проводить

оперативное лечение и предотвращать развитие жизнеугрожающих осложнений.

Таким образом, ранняя диагностика билиарной атрезии имеет большое значение для своевременного проведения оперативного лечения, повышения его эффективности, предотвращения осложнений и улучшения прогноза болезни. Необходимо развивать методы ранней диагностики, обучать врачей-неонатологов, педиатров выявлять заболевание в максимально ранние сроки и важно разработать алгоритмы обследования для новорожденных с подозрением на билиарную атрезия.

Так как в послеоперационном периоде фиброз печени продолжает прогрессировать, врачам-педиатрам важно иметь возможность оценивать развитие заболевания без проведения инвазивных вмешательств, таких как биопсия печени. Неинвазивные ультразвуковые и лабораторные маркеры имеют ряд преимуществ: во-первых, они снижают риск осложнений у пациентов, во-вторых, это более доступный метод, который позволяет проводить мониторинг состояния пациента в более короткие сроки, в-третьих, это более экономичный метод, снижающий затраты на ведение таких пациентов. Учитывая ряд этих преимуществ, принципиально важная задача поставлена в данной работе.

Исследования молекулярно-генетических механизмов в этиологии билиарной атрезии могут помочь в выявлении групп риска для развития этого заболевания, что, в свою очередь, поможет как в диагностике заболевания, так и в дальнейшей разработке новых методов лечения, направленных на коррекцию нарушенных молекулярных процессов. Кроме того, исследование молекулярно-генетических механизмов поможет определить причины неэффективности операции Касаи и выявить пациентов, которые нуждаются в проведении трансплантации печени без предшествующей операции Касаи.

Таким образом, все вышеизложенное определяет актуальность данного исследования.

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

Результаты работы, изложенные в выводах, положениях, выносимых на защиту, и практических рекомендациях, логично вытекают из полученных данных.

Объем исследования детей с редкой патологией достаточный – 170 новорожденных, из них проспективная часть составила 12 новорожденных. Разделение на группы соответствует поставленным задачам. Новорожденные отбирались для исследования по критериям включения, критерии исключения отражены. Хочется выделить использованные в данной работе высокотехнологичные методы исследования, такие как полноэкзомное секвенирование, которое позволило идентифицировать генетические варианты в генах. Они могут быть связаны с этиологией билиарной атрезии и влиять на исход оперативного лечения. Результаты обработаны статистически на высоком уровне, с использованием сложных статистических методов. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам, что указывает на их достоверность и обоснованность.

Научная новизна результатов исследования

В результате исследования с использованием полноэкзомного секвенирования обнаружены и описаны новые генетические варианты, специфичные для детей с билиарной атрезией. Впервые установлено, что холестерин является одним из наиболее чувствительных маркеров эффективности операции Касаи в послеоперационный период. С применением современных статистических методов анализа разработана прогностическая модель эффективности операции Касаи, которая позволяет в ранний послеоперационный период определить ее эффективность. Обнаружены и научно подтверждены неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры для определения фиброза и цирроза печени у детей

при билиарной атрезии. Впервые создан алгоритм обследования новорожденного с целью раннего выявления заболевания. Он основан на изучении ключевых клинических симптомов заболевания и сроков их проявления.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В данном исследовании была разработана прогностическая модель, которая выявила наиболее чувствительные предикторы эффективности операции Касаи у детей с билиарной атрезией. В работе изучена частота эффективности операции Касаи в России, оценена выживаемость с нативной печенью после операции, а также проанализирована частота и структура послеоперационных осложнений. В работе были выявлены неинвазивные маркеры фиброза и цирроза печени, обнаружены специфические генетические варианты у детей с БА. На основе анализа ранних клинических симптомов и их манифестации разработан алгоритм обследования новорожденных для ранней диагностики заболевания. В ходе исследования определены неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры фиброза и цирроза печени, выявлены специфические генетические варианты, свойственные детям с билиарной атрезией. На основании изучения ранних клинических симптомов заболевания разработан алгоритм обследования новорожденных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Исаевой Медан Хасановны посвящено изучению предикторов эффективности лечения и выживаемости с нативной печенью при билиарной атрезии у детей и соответствует шифру специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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 обзорная статья опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 публикация в сборниках материалов всероссийской научной конференции.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 218 источников, из них 11 отечественных и 207 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 24 таблицами.

Во введении представлены стандартные разделы. Актуальность темы исследования обоснована, сформулированы цели и задачи, определены научная новизна и практическая значимость. Изложены основные положения, предлагаемые к защите, приведены данные об апробации работы, а также информация о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы подробно раскрывает проблему. В нем подробно описаны данные по нозологии, проявлению билиарной атрезии у новорожденных и детей в первые месяцы жизни, неинвазивные маркеры фиброза и цирроза у пациентов с билиарной атрезией, а также ранее изученные предикторы исхода операции Касаи.

Во второй главе описаны ключевые этапы исследования, представлены материалы, подробно описаны методы исследования, применяемые в диссертационной работе.

В третьей главе изложены результаты исследования, полученные автором диссертации.

Согласно работе, на основании оценки степени фиброза печени по данным интраоперационного гистологического исследования биоптата, обнаружения

"рудиментированного" желчного пузыря с использованием УЗИ до операции, а также с учетом скорости снижения прямого билирубина и холестерина в послеоперационном периоде, можно с высокой вероятностью предсказать эффективность хирургической коррекции билиарной атрезии. Кроме того, автором демонстрируется, что повышение уровня прямого сывороточного билирубина свыше 17,1 мкмоль/л при невозможности визуализации или сокращении просвета желчного пузыря, согласно данным УЗИ, проведенным после 4-часовой голодной паузы у новорожденного на первой неделе жизни, является наиболее чувствительным маркером билиарной атрезии. Длительный анализ данных, начиная от неонатального периода до 18 лет, предоставляет ценную информацию о выживаемости детей с нативной печенью, частоте эффективности операции, как заболевание прогрессирует, какие осложнения и в какие периоды развиваются. Включение клинических, ультразвуковых, гистологических, лабораторных и молекулярно-генетических данных позволяет более глубоко понимать механизмы развития билиарной атрезии и ее лечения, помогает при определении оптимальных сроков для проведения трансплантации печени.

В заключении представлено обсуждение полученных данных с учетом актуальных научных достижений. Это подтверждает значимость исследования в контексте современной науки.

Выводы и практические рекомендации основаны на данных, полученных в ходе диссертационного исследования. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью отражает основные положения, представленные в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация представляет собой качественное исследование, выполненное на высоком научном уровне, и заслуживает положительной оценки. Несмотря на наличие небольших стилистических ошибок, они не снижают научную и практическую ценность работы. В целом, автор продемонстрировал глубокое понимание темы исследования и представил результаты, которые могут быть полезными для развития данной области педиатрии.

Вопросы: Проводили ли Вы биопсию печени с оценкой индекса гистологической активности и стадии фиброза? Определялись ли признаки воспаления в биоптатах печени у детей, включенных в настоящее исследование?

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертации Исаевой Медан Хасановны «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии» по специальности 3.1.21. Педиатрия на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, можно сделать вывод, что по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости диссертация является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение научной задачи - оптимизация тактики ведения детей с билиарной атрезией на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и молекулярно-генетических предикторов эффективности лечения и выживаемости, имеющей существенное значение для Педиатрии, соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Исаева Медан Хасановна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 Педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением
педиатрической гастроэнтерологии,
гепатологии и диетотерапии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Доктор медицинских наук,
профессор РАН



Т. В. Строкова

Подлинность подписи д.м.н., профессора РАН
Строковой Татьяны Викторовны «заверяю»
Ученый секретарь ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
д.м.н., профессор



И. Ю. Тармаева

26.05.2023г.

Сведения: Строкова Татьяна Викторовна, доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия), профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14., телефон: 8(499)794-35-08, электронная почта: Strokhova_T.V@mail.ru