

Заключение диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № 74.01-07/101-2023

решение диссертационного совета от 19 июня 2023 года № 28

О присуждении Исаевой Медан Хасановне, гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии» в виде рукописи по специальности 3.1.21. Педиатрия, принята к защите 15 мая 2023 г., протокол № 26 диссертационным советом ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0871/Р от 18.07.2022г.).

Исаева Медан Хасановна, 1993 года рождения, в 2016 году с отличием окончила ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России по специальности «Педиатрия».

С 2020 года аспирант 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 работает в должности врача-педиатра Консультативно-педиатрического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2020 года по настоящее время.

Диссертация на тему: «Клинико-лабораторные, ультразвуковые и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и выживаемости детей с нативной печенью при билиарной атрезии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия выполнена на базе отдела 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.

Научные руководители:

доктор медицинских наук профессор Дегтярева Анна Владимировна, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт неонатологии и педиатрии, Отдел педиатрии, заведующий отделом.

доктор биологических наук, профессор Ребриков Денис Владимирович, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, Институт трансляционной медицины, директор Института.

Официальные оппоненты:

Строкова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, заведующий отделением.

Сурков Андрей Николаевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей, Научно-клинический центр №2, отделение гастроэнтерологии для детей, заведующий отделением

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, составленном доктором медицинских наук, профессором Потаповым Александром Сергеевичем, начальником центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, заведующим гастроэнтерологическим отделением указал, что диссертационная работа Исаевой Медан Хасановны на тему «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, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора А. В. Дегтяревой и доктора биологических наук, профессора Д. В. Ребрикова, является

законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации тактики ведения детей с билиарной атрезией на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и молекулярно-генетических предикторов эффективности лечения и выживаемости, что 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.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 1,7 печатных листа, из них 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; них 1 статья обзорная в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 работа в сборнике материалов научной конференции.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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

Сугак, Е. Л. Туманова, Е. Л. Корчагина, А. Ю. Разумовский, Н. В. Куликова, Е. А. Гордеева, М. Б. Албегова // **Вопросы детской диетологии.** – 2022. – № 4. – С. 31–41. [Scopus]

3.

На автореферат диссертации поступил отзыв от доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Камаловой Аэлиты Асхатовны.

Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что он известен своими достижениями в области педиатрии, имеет ученых, являющихся безусловными специалистами одного из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, которое соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработан алгоритм скрининга новорожденных для своевременной диагностики билиарной атрезии, который основан на анализе основных клинических признаков заболевания и времени их проявления в раннем неонатальном периоде на большой выборке пациентов с редким заболеванием.

Предложены новые генетические варианты, характерные для детей с билиарной атрезией: вариант rs368030585 гена *LOC105379749*, а также вариант rs201589859 гена *POTEL*. Выявлена ассоциация варианта rs200315308 в гене *ANKRD30A*, характерная для пациентов с эффективной портоэнтеростомией. Также обнаружено: вариант rs5862681 в гене *GYPB*, вариант rs62513923 в гене *PABPC1* и вариант rs2599972 в гене *CCDC74B* ассоциированы с неэффективностью данного хирургического вмешательства.

Доказана взаимосвязь между эффективностью портоэнтеростомии и выявлением «рудиментированного» желчного пузыря по данным УЗИ, минимально выраженными признаками фиброза печени наряду со скоростью снижения прямого билирубина и холестерина на 14±3-и сутки после операции.

Теоретическая значимость проведенного исследования: методом полноэкзомного секвенирования обнаружены и описаны генетические варианты, характерные для пациентов с билиарной атрезией, определены варианты, характерные для детей с эффективной и неэффективной портоэнтеростомией. Исследована частота эффективности операции Касаи в Российской Федерации с использованием общепринятых критериев для оценки исхода портоэнтеростомии. Оценена выживаемость с нативной печенью у детей с билиарной атрезией после операции Касаи, определены частота и характер послеоперационных осложнений.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс основных исследований с применением высокотехнологичных методов, таких как полноэкзомное секвенирование.

Изложены клинические, ультразвуковые и лабораторно-инструментальные показатели у детей с билиарной атрезией до операции, а также в раннем послеоперационном периоде в зависимости от ее эффективности.

В работе раскрыто значение ультразвуковых, гистологических и биохимических маркеров в раннем послеоперационном периоде в определении эффективности портоэнтеростомии.

Изучены клинические, биохимические и ультразвуковые маркеры билиарной атрезии и сроки их манифестации в неонатальном периоде. Изучены неинвазивные лабораторные и ультразвуковые индикаторы степени фиброза и цирроза печени у детей первого года жизни с билиарной атрезией.

Методом полноэкзомного секвенирования проанализированы и описаны генетические варианты, характерные для больных БА, определены варианты, характерные для детей с эффективной и неэффективной портоэнтеростомией.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработан и внедрен** в практическое здравоохранение алгоритм обследования новорожденных детей для ранней диагностики заболевания. Оптимизирована тактика ведения детей с билиарной атрезией с использованием прогностической модели, которая основана на определении эффективности операции в раннем послеоперационном периоде с учетом степени выраженности фиброза печени, изучении уровня прямого билирубина в сочетании с холестерином, оцененные на 14 ± 3 -и сутки после операции и наличии «рудиментированного» желчного пузыря по данным УЗИ до операции. Разработанная модель характеризуется чувствительностью 81,0%, специфичностью 80,8%, диагностической эффективностью 80,9%.

Определены неинвазивные ультразвуковые, доплерографические и серологические маркеры, позволяющие оценивать степень выраженности фиброза/цирроза печени при билиарной атрезии у детей первого года жизни.

Автором создана модель для определения эффективности операции Касаи в раннем послеоперационном периоде, которая позволяет на 14 ± 3 -и

сутки после проведения портоэнтеростомии оценить ее эффективность и при наличии показаний своевременно направлять детей в центр трансплантологии.

Разработанный подход для ранней диагностики и ведения детей в послеоперационном периоде внедрен в работу отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва, хирургического торакального отделения ГБУ здравоохранения города Москвы детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы.

Оценка достоверности результатов исследования

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с билиарной атрезией. План обследования и терапии соответствует цели и задачам исследования. Полученные результаты научно обоснованы. Их достоверность подтверждается количеством пациентов, включенных в исследование (170), использованием молекулярно-генетических методов исследования, а также современными методами статистической обработки данных.

Использовано сравнение данных автора и результатов, полученных в ранее проведенных отечественных и зарубежных исследованиях, посвященных изучению факторов, влияющих на эффективность операции Касаи.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения и методов исследования.

Личный вклад соискателя выражается в активном и непосредственном участии на всех этапах научно-исследовательского процесса. Автором проведена проработка актуальной литературы и

источников по изучаемой проблеме, с детальным изучением генетических аспектов этиологии билиарной атрезии и влияния молекулярно-генетических маркеров на исход хирургической коррекции. Результатом чего явилась публикация обзорной статьи. В ходе комплексного анализа автором выделены ключевые аспекты состояния проблемы билиарной атрезии, самостоятельно сформулированы цель и задачи настоящего исследования, а также определены основные направления для дальнейшего анализа.

На этапе диагностики соискатель самостоятельно осуществлял клинический осмотр и всесторонне анализировал детей с синдромом холестаза с целью исключения целого спектра заболеваний, сопровождающихся неонатальным холестазом, в числе которых: прогрессирующий и доброкачественный, семейные внутрипеченочные холестазы, холестаз, вызванный метаболическими и эндокринными нарушениями, инфекционные гепатиты, хромосомные аномалии и холестаз, обусловленный токсическим действием лекарственных препаратов. Данный диагностический этап основывался на использовании как общеклинических и лабораторных данных, так и с применением современных методов молекулярно-генетического исследования. В частности, автором были использованы данные молекулярно-генетической панели «холестазы», а полноэкзомное секвенирование было проведено 66 детям, что позволило точно идентифицировать и исключить различные виды заболеваний, протекающих под маской билиарной атрезии. Автором самостоятельно проведена большая работа с архивным материалом, так как в исследование включены 170 детей с билиарной атрезией, рожденные с августа 2001 года по декабрь 2021 г. Анализ включал изучение клинико-anamнестических данных, таких как гестационный возраст, вес при рождении, время появления желтухи и ахолии стула, наличие геморрагического синдрома, увеличение размеров печени и селезенки в неонатальный период, возраст на момент проведения операции Касаи, оценивалось физическое развитие детей на момент проведения операции, наличие сопутствующей патологии как

важные параметры, влияющие на раннюю диагностику и исход портоэнтеростомии. Аспирант лично присутствовал при проведении операции Касаи детям, проспективно включенным в исследование. В настоящей работе автором были отобраны общепризнанные критерии эффективности портоэнтеростомии. Среди лабораторных методов, применяемых автором, оценивались показатели коагулограммы и специфические биохимические показатели, особое внимание уделялось расчету индексов AAR, APRI которые являются ценными лабораторными показателями при динамическом наблюдении за детьми с данной нозологией. Соискатель лично информировал пациентов и их законных представителей, раскрывая цели, методы и потенциальные риски исследования. Диссертантом проводился тщательный анализ по сопоставлению данных, полученных при проведении биоинформатического анализа с клиническими и лабораторными показателями. Диссертант проводил самостоятельное динамическое наблюдение за детьми с билиарной атрезией после проведения операции Касаи, проводил диагностику и лечение послеоперационных осложнений (бактериального холангита, расширения внутрипеченочных желчных протоков, портальной гипертензии). Автором лично проведена статическая обработка данных с применением сложных методов статистики: метод регрессионного анализа (бинарная логистическая регрессия, многофакторная логистическая регрессия), с использованием ROC- анализа автором определены наиболее значимые диагностические маркеры, оценивалась эффективность бинарной классификации, проведен анализ выживаемости с использованием метода Каплана-Мейера.

Аспирант продемонстрировал глубокий профессионализм на всех этапах проведения исследования. Его вклад включает в себя анализ литературы, детальное изучение клинических данных и генетических особенностей у детей с билиарной атрезией, разработку методологии, а также анализ и интерпретацию полученных результатов. Соискатель не только самостоятельно осуществлял клиническое наблюдение за пациентами, но и

эффективно использовал статистические и аналитические методы, подчеркивая комплексный подход к настоящему исследованию.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью 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 №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

Соискатель Исаева Медан Хасановна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

На заседании 19 июня 2023 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи – оптимизация тактики ведения детей с билиарной атрезией на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и молекулярно-генетических предикторов эффективности лечения и выживаемости, что имеет важное научно-практическое значение для педиатрии.

Присудить Исаевой Медан Хасановне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали:

за присуждение ученой степени - 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

«21» июня 2023 года



Геппе Наталья Анатольевна

Чебышева Светлана Николаевна