

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением гастроэнтерологии для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Суркова Андрея Николаевича на диссертационную работу Исаевой Медан Хасановны на тему: «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 – диагностике и лечению билиарной атрезии (БА), основного заболевания гепатобилиарной системы у детей первых месяцев жизни. Операция Касаи является «золотым стандартом» лечения БА, тем не менее, ее эффективность может варьировать от 30% до 90%, и оценка результатов хирургического вмешательства на основе существующих критериев возможна только через 3-6 месяцев после ее проведения. В случае неэффективности хирургической коррекции возникает необходимость трансплантации печени.

Поздняя диагностика БА ухудшает прогноз и может вызвать осложнения, такие как геморрагический синдром.

Современные молекулярно-генетические методы расширили понимание генетических аспектов БА, однако изучение генетических факторов, влияющих на исход хирургического лечения, остается недостаточным. Прогрессирование фиброза печени после операции Касаи определяет

выживаемость детей, и разработка неинвазивных маркеров выраженности структурных изменений органа имеет большое значение при динамическом наблюдении за пациентами после операции.

Все вышеописанное обуславливает высокую актуальность исследовательской темы, которая заключается в выявлении предикторов эффективности операции Касаи через комплексный анализ клинических, ультразвуковых и молекулярно-генетических параметров, что позволит улучшить диагностику и подбор индивидуализированных стратегий лечения, повышая качество жизни детей с БА.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и достоверны, поскольку автор применил современные и объективные методы для анализа значительного объема исследовательского материала. В работу включено 170 детей с подтвержденным диагнозом БА. Значительный объем работы проведен с архивными данными, а также диссертантом проводилось непосредственное наблюдение и ведение пациентов, включенных в проспективное исследование.

Методы исследования являются актуальными и информативными, стоит выделить применение передовых технологий в данной работе, таких как полноэкзомное секвенирование. Данный подход способствовал выявлению генетических вариантов, ассоциированных с этиологией БА и влияющих на результат оперативного лечения. Достоверность научных положений и выводов, представленных в диссертации, подтверждается репрезентативностью выборки, дизайном исследования, комплексным и соответствующим подходом к обследованию пациентов, а также их согласованностью с поставленными целями и задачами работы. Выводы и

практические рекомендации основаны на полученных данных, что подтверждает их правильность и обоснованность.

Научная новизна результатов исследования

Впервые разработан алгоритм обследования новорожденных с целью раннего выявления заболевания, основанный на изучении клинических и лабораторно-инструментальных проявлений в раннем неонатальном периоде. Выявлены и научно обоснованы неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры для определения степени фиброза и цирроза печени у детей раннего возраста с данной патологией. В процессе исследования, основанного на применении полноэкзомного секвенирования, были обнаружены новые генетические варианты, специфичные для детей с БА, а также для пациентов с различным исходом портоэнтеростомии. Впервые установлено, что концентрация холестерина является одним из наиболее чувствительных индикаторов эффективности портоэнтеростомии Касаи в послеоперационный период.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В рамках настоящего исследования проанализирована частота эффективности операции Касаи в России с использованием общепризнанных критериев. Оценена выживаемость с нативной печенью после хирургического вмешательства, а также изучена частота и структура послеоперационных осложнений.

Разработана прогностическая модель, определяющая наиболее значимые предикторы эффективности портоэнтеростомии на 14-й день после операции, что позволяет оптимизировать подход к ведению пациентов на раннем этапе. Автором определены неинвазивные ультразвуковые и серологические маркеры прогрессирования фиброза и формирования цирроза печени, что

обеспечивает возможность оценки состояния органа без необходимости проведения биопсии. Выявление специфических генетических вариантов может способствовать как установлению диагноза, так и определению последующих лечебных подходов.

На основании изучения ранней клинической симптоматики и сроков манифестации проявлений заболевания разработан алгоритм обследования новорожденных с целью диагностики БА в неонатальный период. Полученные результаты обладают значительным прикладным потенциалом и могут быть применены специалистами в области неонатологии и педиатрии в их практической деятельности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Исаевой М. Х. соответствует шифру специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Автором по теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, включая 3 научные статьи, представляющие основные результаты исследования: 1 статья размещена в журнале, индексируемом в международных базах данных Scopus и Web of Science. 2 статьи опубликованы в журналах, представленных в международной базе Scopus; 1 обзорная статья опубликована в журнале, включенном в список рецензируемых научных изданий Университета / список ВАК при Минобрнауки России; 1 публикация содержится в сборниках материалов Всероссийской научной конференции.

Структура и содержание работы

Предложенная для оценки диссертация Исаевой М.Х. написана в классическом стиле построения и состоит из введения, 3 глав, описывающих

поочередно данные литературы по проблеме диагностики и лечения билиарной атрезии у детей, материалы и методы исследования, собственных результатов и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста, список литературы включает 218 источников из них 11 – отечественных и 207 – зарубежных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 24 таблицами.

В диссертационном тексте корректно оформлены все ссылки и источники, откуда происходят заимствования. Текст написан грамотно, научным стилем, литературным языком и представлен последовательно с убедительной аргументацией и информативным иллюстративным материалом. Автор ясно определил объект и предмет исследования, сформулировал цель и задачи работы. Результаты выполненного исследования, выводы и практические рекомендации тесно связаны с текстом и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения, предлагаемые к защите, аргументированы и отражают суть предложенной гипотезы.

В первой главе представлен обзор литературы, который подробно раскрывает проблему. В разделе рассмотрены представленные в современной литературе данные, выделены спорные и требующие исследований и подробной разработки утверждения. Тщательно проанализировано современное состояние науки по изучению возможных генетических причин и факторов реализации заболевания. Стилль изложения понятен и доступен даже непосвященному в тонкости генетических особенностей заболевания.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, применяемые в диссертационной работе. Для достижений поставленных целей проведен анализ более 170 историй болезней и амбулаторных карт детей с БА, выборка внушительная для редкого заболевания и является хорошей базой для получения результатов и формулировки выводов. Методы

исследования современные и информативные, в том числе важно использование высокотехнологичных методов. Статистическая обработка полученных результатов выполнена на высоком уровне, многогранна и позволяет доверять полученным результатам.

Глава третья, посвященная результатам собственных исследований, состоит из разделов, решающих поставленные в диссертации задачи и заслуживает особого внимания. Материал представляет большой интерес и научную новизну, а также практическую значимость для здравоохранения.

В разделе «Заключение» последовательно представлено обсуждение полученных результатов и затронуты все главные направления реализованного исследования с учетом актуальных научных достижений, что свидетельствует о значимости исследовательского вклада в контексте современного научного развития. Выводы адекватно обобщают проведенную автором работу, полностью освещая поставленную цель и решаемые задачи. Библиографический список составлен согласно требованиям действующего стандарта ГОСТ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата адекватно представляет основные аспекты диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация представляет собой качественное исследование, выполненное на высоком научном уровне, и заслуживает положительной оценки. Поиск предикторов неблагоприятного результата операции Касаи, прежде всего, направлен на выделение группы детей, которым портоэнтеростомия не требуется. Это крайне важно с хирургической точки

зрения, так как при любом вмешательстве провоцируется развитие спаечного процесса, рубцевания в зоне операции, что затрудняет последующие хирургические действия, и, безусловно, влияет в том числе и на результат трансплантации печени в последующем. Ответ на вопрос, о выделении группы детей, у которых операция будет потенциально неэффективной, появился логично в самом конце работы во фрагменте перспектив дальнейшей разработки темы. Совершенно согласен с автором, что данная работа – важнейший шаг в достижении возможности прогнозирования эффективности операции Касаи до ее проведения и открывает широкий диапазон дальнейших исследований и разработок. По оформлению выявлено незначительное количество стилистических неточностей, которые не снижают научной и практической ценности работы.

Вопросов по диссертации не имеется.

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:

Доктор медицинских наук,
заведующий отделением
гастроэнтерологии для детей
НИИ педиатрии и охраны здоровья детей
НКЦ №2 ФГБНУ
«РНЦХ им. академика Б.В. Петровского»

 А.Н. Сурков

Подпись Суркова А.Н. «заверяю»
Специалист по кадрам группы кадров
НКЦ №2 ФГБНУ
«РНЦХ им. академика Б.В. Петровского»



С.С. Галкина

25.05.2023г.

Сведения: Сурков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия), заведующий отделением гастроэнтерологии для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2, +7-995-792-12-55, surkov@gastrockb.ru