

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГАУ «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр здоровья детей»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

А.П. Фисенко



05

20 23 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

#### Актуальность темы выполненной работы

Билиарная атрезия (БА) — врожденный порок развития, характеризующийся частичной или полной облитерацией просвета желчных протоков, который приводит к постепенному развитию цирроза печени. Составляя 45% всех заболеваний гепатобилиарной системы у детей раннего возраста, БА является ключевой проблемой в этой области. Более того, билиарная атрезия во всем мире является самым распространенным показанием для проведения трансплантации печени в педиатрической практике (Готье С. В., и др., 2014, . Nizery L, et al. 2016). Этиология билиарной

атрезии остается не до конца известной. Золотым стандартом лечения является операция Касаи (гепатопортоэнтеростомия). Эффективность данной операции зависит от возраста пациента, наиболее благоприятный исход отмечается при ее проведении в первые 30–45 дней жизни. Вместе с тем отсутствие ярких клинических проявлений заболевания в неонатальный период обуславливает высокий процент поздней диагностики БА. Поздняя диагностика не только ухудшает прогноз операции, но и может приводить к развитию осложнений, наиболее грозным среди которых является геморрагический синдром, обусловленный дефицитом витамин-К зависимых факторов. Более того известно, что эффективность операции Касаи широко варьирует и составляет, по данным различных авторов, от 40 до 70%. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, до конца не изучены факторы, определяющие эффективность операции и выживаемость детей с нативной печенью.

Гепатопортоэнтеростомия носит паллиативный характер и позволяет отсрочить проведение трансплантации печени, однако, несмотря на эффективность хирургической коррекции в послеоперационный период, у 70% детей отмечается прогрессирование фиброза печени, что может привести к развитию цирроза. Клинические проявления этого состояния включают портальную гипертензию и печеночную недостаточность. Развитие билиарного цирроза и связанных с ним осложнений часто служат основанием для проведения трансплантации печени. Наиболее точным методом оценки степени фиброза является биопсия печени, однако это исследование инвазивно и может сопровождаться риском различных осложнений.

На основании вышеизложенного, диссертационная работа Исаевой Медан Хасановны, посвященная оптимизации тактике ведения детей с билиарной атрезией на основании комплексной оценки клинических, лабораторных, ультразвуковых и молекулярно-генетических предикторов эффективности лечения и выживаемости, является чрезвычайно актуальной.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация Медан Хасановны Исаевой посвящена изучению факторов, определяющих эффективность лечения и выживаемость с нативной печенью у детей с билиарной атрезией. Данное исследование соответствует коду специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы Исаевой соответствуют областям исследования данной специальности, в частности пунктам 3 и 5.

### **Научная новизна результатов проведенного исследования**

В ходе настоящего исследования, проведенного с использованием полноэкзомного секвенирования, были обнаружены и детально описаны уникальные генетические варианты, которые характерны для детей с билиарной атрезией. Один из ключевых моментов исследования - впервые было установлено, что холестерин является одним из наиболее точных индикаторов успешности операции Касаи.

В ходе данного исследования была создана прогностическая модель для определения вероятности эффективности операции Касаи в ранний послеоперационный период. Разработка данной модели стала возможной благодаря применению современных статистических методов анализа.

Автором были найдены и научно обоснованы новые неинвазивные методы определения фиброза и цирроза печени у детей раннего возраста с билиарной атрезией, на основании чего разработан новый алгоритм для выявления билиарной атрезии у новорожденных. Настоящий алгоритм основан на детальном изучении ключевых клинических симптомов заболевания и времени их появления. Внедрение пре алгоритма в широкую практику может значительно улучшить раннюю диагностику и, как следствие, улучшить прогноз и результаты лечения.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В ходе проведенного исследования были установлены ключевые предикторы, определяющие успешность операции Касаи. Основные среди них — это степень фиброза печени, определяемая по данным гистологического

исследования биоптата печени, уровень прямого билирубина в сочетании с холестерином, оцененные на 14±3 день после операции, и наличие рудиментированного желчного пузыря по данным УЗИ до операции.

Автор исследования изучил эффективность операции Касаи в Российской Федерации, используя для этого широко признанные критерии оценки. Проведена комплексная оценка выживаемости детей с билиарной атрезией после операции Касаи, детализирована частота и структура послеоперационных осложнений.

В работе описаны неинвазивные лабораторные и ультразвуковые маркеры, которые могут помочь в определении степени фиброза и цирроза печени у детей раннего возраста с БА.

Важным вкладом исследования стало обнаружение и описание генетических вариантов, специфичных для больных БА, а также выделение отдельных вариантов, характерных для детей с успешной и неуспешной портоэнтеростомией.

Автор уделил особое внимание ранним клиническим симптомам БА и срокам их проявления в неонатальный период. На основе полученных данных был разработан алгоритм обследования новорожденных, который способствует ранней диагностике заболевания. Результаты проведенной работы представляют собой значительный шаг вперед по оптимизации тактики ведения детей с билиарной атрезией.

#### **Личный вклад автора**

Исаева М.Х. активно участвовала во всех этапах научного процесса. Как практикующий педиатр, Медан Хасановна принимала участие в лечебно-диагностических процедурах, а также ей проведен большой объем аналитической работы по интерпретации полученных результатов.

Первичные клинико-лабораторные данные были собраны в ходе непосредственного взаимодействия с пациентами, что обеспечивает точность и достоверность информации, исключая возможность информационного искажения или потери данных. Основная работа включала в себя

ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное исследование, выполненное в соответствии с тщательно разработанным планом обследования и наблюдения за детьми.

Автор полностью отвечала за каждый этап научного исследования, начиная с формулирования целей и задач, разработки методологического дизайна и заканчивая сбором данных, их анализом и интерпретацией. Результатом стала уникальная работа, выполнившая полный цикл научного исследования, что демонстрирует высокую степень научной самостоятельности и профессионализма автора.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Результаты данной научно-исследовательской работы имеют высокую ценность для широкого круга медицинских специалистов и могут быть активно применены в различных сферах клинической практики. Прежде всего, врачи-неонатологи родовспомогательных учреждений РФ смогут использовать полученные данные для оптимизации ранней диагностики билиарной атрезии. Это позволит своевременно обнаруживать патологию и приступать к лечению, что значительно улучшит прогноз и качество жизни пациентов. Вторая важная область применения результатов исследования - практика врачей-педиатров амбулаторного звена. Педиатры смогут использовать новые знания для мониторинга состояния детей с билиарной атрезией в процессе амбулаторного наблюдения, что обеспечит своевременное выявление возможных осложнений и коррекцию терапии. Наконец, специализированные учреждения, осуществляющие оперативное лечение детей с данной патологией, смогут применить результаты исследования для определения дальнейшей тактики ведения в ранний послеоперационный период.

Таким образом, данные научного исследования М.Х.Исаевой могут стать основой для комплексного улучшения процесса ведения детей с билиарной атрезией на всех этапах оказания им медицинской помощи.

### Публикации по теме исследования

По теме диссертации Исаевой Медан Хасановны 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.

### Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа М.И. Исаевой представляет собой глубоко проработанный научный труд, изложенный на 140 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, обширной главы результатов собственных наблюдений, подробное заключение, обобщенные выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 218 источников: 11 отечественных и 207 зарубежных авторов. Для наглядности изложения материала и удобства его восприятия в диссертации приведено достаточное количество иллюстративного материала: 23 рисунка, хорошо отражающие основные моменты исследования, и 24 таблицы, представляющие собой сжатую форму изложения статистических и иных данных, подлежащих количественному анализу.

Диссертация представлена в строгом научном стиле, с ясно определенными объектом и предметом исследования. Автор убедительно аргументирует основные положения, предлагаемые к защите. Обширный обзор литературы **в первой главе** подробно освещает проблему и анализирует современное состояние науки по генетическим причинам заболевания. **Вторая глава** раскрывает методологию исследования на основе анализа 170 историй болезней и амбулаторных карт детей с билиарной атрезией. Использование высокотехнологичных методов исследования и

тщательная корректно проведенная статистическая обработка данных подтверждают надежность полученных результатов. **Третья глава**, представляющая результаты собственных исследований, отражает научную новизну и практическую значимость работы. Заключение включает последовательное обсуждение результатов исследования, обобщает выводы и подчеркивает их соответствие поставленным задачам. Все ссылки и источники оформлены в соответствии с ГОСТ.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Исаевой Медан Хасановны отражает глубокое владение темой и научной методологией, демонстрируя академическую зрелость автора. Научная составляющая и обоснованность проведенных исследований органично сочетаются с практической ценностью полученных результатов в области педиатрии.

Мелкие стилистические несоответствия, замеченные в тексте, не умаляют общего научного и практического вклада исследования. Основательное изучение билиарной атрезии, представленное в работе, является важным шагом в осмыслении этого заболевания и вносит значительный вклад в его изучение.

### **Заключение**

Таким образом, 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.

Отзыв о диссертационной работе Исаевой Медан Хасановны заслушан и утвержден на научной конференции Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 1 от 30.05.2023 г.).

Начальник центра воспалительных  
заболеваний кишечника у детей,  
заведующий гастроэнтерологическим  
отделением  
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук  
(3.1.21. Педиатрия), профессор



Потапов Александр Сергеевич

Подпись Потапова Александра Сергеевича заверяю

Заместитель директора по научной работе  
ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России,  
доктор медицинских наук



— Антонова Е.В.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор - доктор медицинских наук, профессор Фисенко Андрей Петрович (119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, +7(499) 134-30-83; e-mail: director@nczd.ru).