

«УТВЕРЖДАЮ»


и.о. ректора ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»

Минздрава России

д.м.н.

Д.О. Иванов

 2017 года.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Никитина Артёма Вячеславовича на тему: «Оптимизация диагностики врожденных холестатических болезней у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08–«Педиатрия»

Актуальность проведения исследования

Одной из причин смертности у детей являются врожденные холестатические болезни, которые характеризуются прогрессирующим течением с исходом в цирроз. При наличии цирроза печени, прогноз его течения зависит от ранней диагностики и своевременного начала терапии. Ранняя диагностика врожденных холестатических болезней является одной из самых актуальных проблем, так как при выявлении их на раннем этапе и своевременном начале терапии, цирротическая трансформация ткани печени происходит значительно медленнее, необходимость трансплантации печени может быть отсрочена или даже исключена.

В изучении патогенеза многих врожденных холестатических болезней были достигнуты успехи, на основе которых были предложены новые

нехирургические методы лечения. В тоже время успех консервативной терапии зависит от раннего выявления этих заболеваний, что и обуславливает необходимость раннего выявления врожденных холестатических заболеваний.

Важное медико-социальное значение рассмотренных вопросов мотивирует необходимость данной диссертационной работы, основной целью которой является разработка алгоритма пошаговой дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста для максимально раннего их выявления и определения тактики оказания медицинской помощи. Настоящее исследование основано на применении современного протокола и принципах доказательной медицины. Разработанная методология представленной работы позволила А.В.Никитину осветить с новых позиций целый ряд вопросов, представляющий несомненный теоретический и практический интерес для педиатров и гастроэнтерологов.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация А.В. Никитина построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования , 2 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 190 источников: 15 отечественных и 175 зарубежных.

Актуальность исследования, а так же четко сформулированные цели и задачи, обоснованы во введении. По теме исследования проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, который содержит современные представления об особенностях течения и диагностике врожденных холестатических заболеваний у детей.

В главе «объем и методы исследования» представлен дизайн исследования, характеристика изучаемых групп пациентов, описаны все использованные автором методы исследования. А.В. Никитиным проведено ретроспективное исследование данных анамнеза, лабораторных, а также

инструментальных методов обследования 95 детей. Из них 20 детей с билиарной атрезией, 17 детей с наследственной тирозинемией 1 типа, 23 ребенка с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом, 21 ребенок с синдромом Алажилля. Для сравнения параметров гепатобилисцинтиграфии при врожденных холестатических заболеваниях с этими же параметрами при приобретенных холестатических заболеваниях, проведен ретроспективный анализ 14 сцинтиграмм детей с первичным склерозирующим холангитом.

Для разработки алгоритма пошаговой дифференциальной диагностики был проведен многофакторный статистический анализ клинических симптомов заболеваний в зависимости от возраста их манифестации, а также лабораторных показателей и инструментальных исследований пациентов с врожденными холестатическими заболеваниями. Так же проводилось определение степени нарушения структуры и функции печени при врожденных холестатических болезнях, что позволяет определить показания к трансплантации печени и срочность ее проведения.

В диссертационной работе А.В. Никитиным имеется высокий методологический уровень обследованных больных, включающий современные методы исследования, такие как ультразвуковая фиброэластометрия печени, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, морфологическое исследование ткани печени, молекулярно-генетическое исследование.

Объем клинического материала представляется достаточным для получения репрезентативных результатов, математической обработки данных и получения обоснованных выводов.

В главе 3 на основе многофакторного статистического анализа особенностей течения заболеваний, а также лабораторных изменений, выявлены ведущие клинические симптомы дебюта врожденных холестатических заболеваний и такие наиболее значимые для дифференциальной диагностики лабораторные параметры, как АЛТ, общий

билирубин с преобладанием прямой фракции, ГГТП. Определена степень нарушения структуры и функции печени при холестатических болезнях. Установлено, что наиболее значимыми клиническими проявлениями в дебюте врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста являются затяжная желтуха, гипохолія или ахолія стула, гепатомегалия или гепатоспленомегалия у детей, родившихся с внутриутробной гипотрофией, от беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Синдромы диспепсии, лихорадки и рахит характерны для холестаза вследствие наследственной тирозинемии I типа.

В 4 главе на основании сравнительного анализа хронометрических параметров желчевыделения установлены критерии, характерные для дукулярного и синусоидального типов внутрипеченочного холестаза, что достоверно позволяет дифференцировать билиарную атрезию от синдрома Алажилля на ранних этапах болезни, что само по себе является чрезвычайно важным. Установлено, что при прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестазе и билиарной атрезии время максимального накопления замедлено, а время полувыведения и время поступления меченой желчи в кишечник отсутствуют. При синдроме Алажилля время максимального накопления составляет более 12,8 минут, время полувыведения замедлено и составляет более 42,1 минут, и регистрируется время поступления желчи в кишечник. При холестазе вследствие наследственной тирозинемии I типа время максимального накопления и время поступления желчи в кишечник сопоставимо с параметрами при синдроме Алажилля, а время полувыведения радиофармпрепарата составляет менее 42,1 минут.

Большим преимуществом работы является молекулярно-генетическая база, указывающая на то, что диагноз врожденного холестатического заболевания был подтвержден путем проведения генетического исследования.

В заключении диссертации представлено широкое обсуждение полученных результатов с сопоставлением их с данными литературы.

Выводы диссертации логично завершают обсуждение результатов, строго основываются на них в соответствии с установленной достоверностью. Они соответствуют поставленным в диссертации задачам.

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 62 рисунка, 15 таблиц, что облегчает ее изучение и оценку.

Современная статистическая обработка материалов с использованием методов многомерной статистики, глубокий анализ полученных данных позволил А.В. Никитину решить поставленные задачи, получить новые научно-обоснованные результаты, сделать объективные выводы и практические рекомендации. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Материалы диссертации широко обсуждены на национальных и международных форумах. По результатам исследования опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получены патенты на изобретение.

Научная новизна

Установлено, что дифференциально-диагностическими критериями врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста служат клинические проявления, среди которых клинически значимыми являются: затяжная желтуха, гипо- или ахолия стула и гепато- или гепатоспленомегалия, особенно у детей, родившихся с гипотрофией и/или от беременности, протекавшей с угрозой прерывания.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики различных типов внутриспеченочного холестаза (дуктулярного и синусоидального), выявлены изменения хронометрических параметров желчевыделения с помощью гепатобилисцинтиграфии у детей врожденными холестатическими заболеваниями и разработан алгоритм их дифференциальной диагностики.

Определено, что значимыми в дифференциальной диагностике врождённых холестатических болезней у детей раннего возраста являются

уровни гаммаглутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы и общего билирубина с преобладанием прямой фракции, по совокупности изменений которых устанавливается диагноз.

Оптимизированы показания для молекулярно-генетического исследования с целью верификации врожденного холестатического заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором были определены клинические и лабораторные показатели, характеризующие дебют хронических генетических холестатических болезней у детей (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза 1 и 2 типа, синдром Алажилля, билиарная атрезия, наследственная тирозинемия 1 типа). А.В.Никитиным были разработаны критерии определения типов внутрипеченочного холестаза (синусоидального и дуктулярного) и других форм врожденных холестатических болезней у детей с помощью гепатобилисцинтиграфии. Определена диагностическая значимость клинических и лабораторных параметров в определении патогенетических форм холестатических болезней у детей. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики врождённых холестатических болезней, который позволяет максимально рано, в условиях первичного звена здравоохранения выявлять холестатические болезни у детей, определять тактику медицинской помощи, предупредить их прогрессирование и инвалидизацию, проводить отбор пациентов для молекулярно-генетических исследований, что способствует уменьшению материальных затрат при диагностике.

Внедрение в практику

Диссертация А.В.Никитина имеет высокий уровень внедрения. Результаты работы, основные научные положения и выводы используются в практике гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой,

хирургического отделения новорожденных и детей грудного возраста НИИ педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, используются в учебных программах кафедры поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения и выводы диссертации Артема Вячеславовича Никитина опубликованы в печати (23 печатные работы, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ) и обсуждены на ведущих международных и Российских конгрессах педиатров и гастроэнтерологов, Получены 4 патента на изобретение.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Полученные результаты диссертационной работы А.В.Никитина, разработанный алгоритм пошаговой дифференциальной диагностики врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста необходимо более широко внедрять в педиатрическую практику стационаров, специализированных центров, реабилитационных центров. Эти данные должны быть включены в программы последипломного обучения педиатров, интернов, ординаторов. Их широкое применение позволит уже в возрасте первых 3-х месяцев жизни верифицировать врожденное холестатическое заболевание и проводить дифференциальную диагностику, определять тактику медицинской помощи, предупредить прогрессирование и инвалидизацию, проводить отбор пациентов для молекулярно-генетических исследований, что способствует уменьшению материальных затрат при диагностике.

Проведенное Никитиным Артемом Вячеславовичем оригинальное исследование, несомненно, вносит весомый вклад в клиническую медицину и перспективно в плане дальнейших научных разработок. Автореферат содержит основные положения и результаты работы, принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет. Все указанное позволяет положительно оценить выполненное исследование.

Вопросы:

1. Наследственная тирозинемия I типа характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и характером течения. Обычно у части детей развивается т.н. печёночный криз, который характеризуется в декомпенсированных случаях стремительным увеличением печени, асцитом, анасаркой и тяжелой коагулопатией. Желтуха появляется в терминальном состоянии и большинства вообще отсутствует. Чем обусловлено включение больных тирозинемией в группу больных с холестатическими заболеваниями печени, тем более, по представленным данным, признаки холестаза у обследованных детей отсутствовали, включая данные гепатобилисцинтиграфии, которые указывали «на нормальную накопительно-выделительную функцию гепатоцитов, сохраненный пассаж по мелким и крупным внутрипеченочным желчным протокам»?

2. Общеизвестно, что основными в дифференциальной диагностике причин холестаза являются визуальные методы исследования: УЗИ, КТ, МРТ, МРХПГ. Почему не оценено их значение в проведенной работе и главное, каким медико-экономическим преимуществом обладает предлагаемая гепатобилисцинтиграфия?


Заключение

Диссертационная работа Никитина Артема Вячеславовича «Оптимизация диагностики врожденных холестатических болезней у детей» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором

содержится решение актуальной научной задачи по созданию алгоритма пошаговой дифференциальной диагностике врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и гастроэнтерологии.

Основные положения работы обоснованы, обладают новизной и имеют научную и практическую значимость. Она полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Никитин Артем Вячеславович заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования « 8 »_ноября_ 2017 года (протокол № 8).

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета
послевузовского и дополнительного профессионального
образования Федерального Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор  Е.А. Корниенко

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Тел. 812-778-06-61, Тел.моб.8-911-919-88-39,
E-mail:elenkornienk@yandex.ru