

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, руководителя отдела гастроэнтерологии, главного научного сотрудника Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Волынец Галины Васильевны на диссертационную работу Кулебиной Елены Анатольевны на тему: «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность научного исследования

Развитие фиброза печени – закономерный результат течения хронических форм ее патологии. В случае прогрессирования болезни нередко может формироваться цирроз, представляющий собой опасное для жизни состояние, имеющее при этом ограниченные возможности лечения. Среди причин летального исхода цирроз печени занимает 14-е место, а ежегодно во всем мире от его осложнений умирает 1,03 миллиона человек. Риск смерти повышается в 10 раз у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с населением в целом, 6-недельная смертность больных с циррозом печени, осложнённым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, составляет около 10–20%, пациентов с циррозом и асцитом – 14% в течение 1 года и 44% в течение 5 лет. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы может ускорить летальный исход на любой стадии хронической болезни печени. В связи с этим чрезвычайно важна ранняя диагностика фиброза еще на ранних этапах его формирования, поскольку максимально быстрое фармацевтическое и/или эндоскопическое вмешательство в ряде случаев позволяет улучшить состояние и качество жизни больных и не допустить прогрессирование патологии до стадии цирроза.

Биопсия печени с морфологическим исследованием гепатобиоптата и измерение градиента печеночного венозного давления могут хорошо отражать

прогноз пациентов с циррозом, однако клиническое применение этих процедур ограничено вследствие инвазивности.

Среди распространенных методов визуализации печени чаще всего выделяют ультразвуковое исследование. Отсутствие противопоказаний к применению, безболезненность, относительно высокая информативность, доступность, сравнительно низкая стоимость, - позволяют считать ультразвуковое исследование основным методом визуализации при обследовании детей с патологией печени. Применение современных ультразвуковых систем: цветового доплеровского картирования, импульсно-волнового и энергетического доплера, трехмерной реконструкции сосудов, а также ряда сложных методик, использующих принцип гармоники и контрастного усиления эхосигнала значительно повышает информативность метода. Однако специфичность ультразвукового исследования остается невысокой: большая группа заболеваний печени сопровождается сходной ультразвуковой картиной, что часто не позволяет установить точный клинический диагноз и степень фиброзирования печени непосредственно при проведении исследования.

В начале XXI в. были разработаны шкалы MELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), которые валидированы для использования у детей (шкалу PELD применяют у детей от рождения до 12 лет, а шкала MELD – у детей старше 12 лет и взрослых) и позволяют проводить более тонкую градацию тяжести цирроза. В этих шкалах при расчете учитывают только объективные стандартизованные показатели (содержание билирубина, альбумина, значение международного нормализованного отношения протромбинового времени), а также возраст пациента, наличие задержки физического развития и необходимость гемодиализа; учитывают наличие декомпенсации функции почек. Однако шкалы MELD/PELD применяют лишь для прогнозирования краткосрочной выживаемости пациента.

Следовательно, для оценки выраженности структурных изменений печени и их прогрессирования у различных категорий пациентов требуются

новые простые, но в то же время информативные, легко воспроизводимые неинвазивные индикаторы.

В последние годы активно обсуждается диагностическая значимость различных прямых биомаркеров, отражающих процессы фиброзирование печени. В частности, доказана определенная диагностическая роль исследования серологических концентраций некоторых компонентов внеклеточного матрикса в дифференцировке различных стадий фиброза, таких как коллагены I, III, IV типов, гиалуроновой кислоты, ламинина и др. При этом следует отметить, что исследования, в которых были оценены диагностические возможности применения указанных биомаркеров, проведены в основном у взрослых, а в педиатрической когорте пациентов ограничены незначительным количеством публикаций, в которых приведены неоднозначные данные относительно информативности тех или иных показателей.

В качестве инструментального неинвазивного метода диагностики стадии фиброза все чаще используется транзиентная эластография – ультразвуковая методика, позволяющая определить плотность печени, выражаемую в килопаскалях (кПа) и отражающая стадию фиброза. Многочисленные исследования показали, что транзиентная эластография способна помочь в диагностике стадии фиброза у детей при хронических болезнях печени. При этом значения плотности для дифференциации стадий фиброза отличаются в каждом исследовании. Следует учесть, что в большинстве работ описаны показатели плотности печени при хронических вирусных гепатитах во взрослой популяции, а данные о возможностях транзиентной эластографии для диагностики стадии фиброза в детской популяции остаются ограниченными.

Принимая во внимание вышеизложенное, диссертационная работа Кулебиной Елены Анатольевны «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей» актуальна и имеет практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации отвечают современным требованиям. Научные положения, выводы и практические рекомендации логично сформулированы в соответствии с результатами исследования, обоснованы поставленными задачами, дизайном исследования, репрезентативной выборкой наблюдений. Статистическая обработка результатов проведена с использованием современных методов медицинской статистики.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе Кулебиной Е.А. показано, что определяемые методом транзientной эластографии значения плотности печени $\geq 5,8$ кПа и $\geq 7,8$ кПа соответствуют минимальному (стадия F1 по шкале METAVIR) и умеренному фиброзу (стадия F2); значения плотности печени $\geq 9,4$ кПа и $\geq 12,7$ кПа свидетельствуют о выраженном фиброзе (стадия F3) и циррозе печени (стадия F4) у детей. Доказано, что оптимальное значение коллагена I типа для диагностики минимального фиброза печени (стадия F1) составляет 123,5 нг/мл; оптимальные значения коллагена IV типа для диагностики умеренного фиброза печени (стадия F2) и цирроза (стадия F4) составляют 11,29 нг/мл и 27,4 нг/мл; оптимальные значения гиалуроновой кислоты для диагностики слабого и умеренного фиброза печени составляют 34,9 нг/мл и 36,5 нг/мл, для цирроза — 38,3 нг/мл. Установлено, что повышенная сывороточная концентрация коллагена IV типа положительно коррелирует с пропорциональной его площадью в ткани печени, отражая динамику процесса фиброобразования.

На основе значений сывороточных концентраций коллагена I типа, гиалуроновой кислоты и значений транзientной эластографии разработаны прогностические модели, позволяющие диагностировать вероятность начальной стадии фиброза (F1 по шкале METAVIR) и прогнозировать риск наличия цирроза печени (стадия F4).

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация Кулебиной Елены Анатольевны «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей» построена по общепринятому плану. Общий объем работы составляет 144 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 36 рисунками и 3 клиническими примерами. Список использованной литературы включает 141 источник: 13 отечественных и 128 зарубежных.

Во введении отражены актуальность исследования, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна исследования, практическая значимость исследования.

Первая глава представляет собой хорошо структурированный обзор литературы, который отражает современные представления о механизмах формирования фибротических изменений печени, обзор современных лабораторных методов диагностики стадии фиброза, возможности инструментальных методик на современном этапе. Раскрыты методы оценки внутрипеченочного содержания коллагенов различных типов, возможности математических моделей в диагностике стадийности фибротических изменений печени.

Вторая глава посвящена методам исследования и включает в себя дизайн исследования и критерии отбора детей для обследования. Примененные современные методы исследования, использованные в работе, согласуются с международной практикой.

Исследования одобрены этическим комитетом, выполнены в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, с использованием дизайна, обеспечивающего решение поставленной цели и задач.

Следующие четыре главы диссертации отражают полученные автором результаты исследования, которые детально и корректно проанализированы,

что позволило диссертанту обосновать и сформулировать заключение и выводы проведенной научной работы.

В третьей главе раскрыты возрастная, гендерная, нозологическая характеристики обследованных пациентов, клинико-лабораторные и инструментальные изменения при хронических болезнях печени у детей в зависимости от стадии фиброза и гистологической активности.

Четвертая глава отражает результаты валидации показателей транзientной эластографии для оценки стадии фиброза при хронических болезнях печени у детей на основании обследования достаточно большой когорты пациентов с разнообразной, в том числе редкой патологией печени. Представлены показатели транзientной эластографии в зависимости от стадии фиброза печени у обследованных детей, а также ROC-анализ показателей плотности печени для оценки стадии фиброза методом транзientной эластографии.

В пятой главе описаны особенности изменений сывороточных концентраций прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей, дана характеристика отложения коллагенов различных типов в ткани печени в зависимости от стадии фиброза, показан параллелизм изменений сывороточного и тканевого содержания прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей, представлены разработанные прогностические модели оценки риска развития фиброза и цирроза при хронических поражениях печени у детей с помощью прямых биомаркеров. Показана оптимизация алгоритма диагностики и динамического мониторинга выраженности фиброза печени при хронических формах ее патологии у детей.

Шестая глава посвящена описанию клинических примеров, в которых раскрыты особенности формирования и диагностики фиброза у детей с хроническими болезнями печени на разных стадиях фиброзирования печени.

В обсуждении автор суммирует и проводит обсуждение полученных результатов в сравнении с данными международных и отечественных исследований, что дает основание для формулирования выводов и практических рекомендаций.

В диссертации проведен корректный анализ научной проблемы, убедительно сформулированы актуальность, практическая значимость проведенной работы.

Замечаний по оформлению и содержанию диссертации не имеется.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и отражает основные результаты проведенного научного исследования.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций соискателя

Разработанные автором прогностические модели с применением значений сывороточных концентраций гиалуроновой кислоты, коллагена I типа и показателей транзиентной эластографии могут быть рекомендованы для неинвазивной оценки стадии структурных изменений печени при хронических формах ее патологии.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования апробированы и внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научно-исследовательского института педиатрии имени Г.Н. Сперанского федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет.

Вопрос: 1. Какой метод исследования наиболее информативен при определении степени фиброза печени?

Заключение

Диссертация Кулебиной Елены Анатольевны на тему «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических

болезнях печени у детей», выполненная под руководством д.м.н. Суркова Андрея Николаевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – определена диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброзирования для диагностики стадии фиброза с помощью иммуноферментного анализа.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Кулебина Елена Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (14.01.08 - педиатрия), руководитель отдела гастроэнтерологии, главный научный сотрудник Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова



Волынец Галина Васильевна

Подпись д.м.н. Волынец Г.В. заверяю:

Учёный секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова,
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юридический адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
телефон: 8-499-487-46-81
e-mail: niki@pedklin.ru

08.06.2021 г.