

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, заведующего гастроэнтерологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» Скворцовой Тамары Андреевны 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

К одной из основных проблем глобального здравоохранения относят хронические болезни печени, в исходе которых ежегодно во всем мире умирает около 2 млн человек. Фибротические изменения печени, являющиеся результатом прогрессирования хронических гепатитов различной этиологии, приводят к 45% смертности от всех причин во всем мире. Безусловно, выраженность фиброза печени напрямую коррелирует с функцией органа, определяя качество жизни пациентов и прогноз болезни, и представляет собой основной фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, портальная гипертензия вследствие выраженных фибротических изменений печени является основной причиной клинических осложнений, включая кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка и прямой кишки, печеночную энцефалопатию, асцит. Конечная стадия фиброза печени – цирроз, декомпенсация которого может приводить к летальному исходу. Согласно международным данным, цирроз в настоящее время является 11-й по частоте причиной смерти в мире и 4-й – в Центральной Европе.

Фиброз печени характеризуется прогрессирующим накоплением компонентов экстрацеллюлярного матрикса, который нарушает физиологическую архитектуру органа. При воздействии на печень различных триггеров (вирусы, токсины, аутоантитела, промежуточные продукты обмена веществ и др.) возникает повреждение гепатоцитов и

инфильтрация ткани иммунными клетками, активирующими трансдифференцировку печеночных звездчатых клеток в коллаген-продуцирующие миофибробласты. При кратковременном повреждении этот процесс уравнивается посредством антифибротических механизмов, что приводит к инактивации или апоптозу миофибробластов и рассасыванию рубца. Напротив, при хронических болезнях печени дисбаланс профиброгенных и антифиброгенных факторов вызывает стойкую активацию звездчатых клеток, что приводит к избыточной продукции волокон экстрацеллюлярного матрикса. На молекулярном уровне сложная система цитокин-индуцированных сигнальных путей организует профиброгенные клеточные взаимодействия.

Экстрацеллюлярный матрикс представлен различными компонентами, среди которых основными являются коллагены типов I, III и IV, а также гиалуроновая кислота. В последние годы определение их концентраций в сыворотке крови рассматривают в качестве потенциальной методики для неинвазивной градации различных стадий фиброза печени, которая бы позволила отказаться от проведения биопсии печени, до настоящего времени прочно сохраняющей статус «золотого стандарта» диагностики выраженности структурных поражений органа. Однако результаты соответствующих исследований весьма противоречивы и неоднозначны, а в педиатрии данный вопрос рассмотрен лишь в небольшом количестве публикаций, что обуславливает актуальность исследований в данном направлении.

Диссертационное исследование Кулебиной Елены Анатольевны посвящено оценке диагностических возможностей прямых сывороточных биомаркеров фиброзирования и транзientной эластографии для идентификации различных стадий фиброза при хронических болезнях печени у детей. В своей научной работе диссертант уделил большое внимание изучению лабораторных и инструментальных методик неинвазивной диагностики фиброза печени.

Учитывая вышеизложенное, тема исследования, проведенного соискателем, актуальна и имеет важное клиническое и научно-практическое значение.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы основаны на достаточном количестве наблюдений, использовании адекватных методов исследования и статистической обработке. Задачи, поставленные диссертантом, были последовательно решены и логично изложены в результатах и заключении проведенного исследования. Основные результаты исследования доложены на отечественных и зарубежных конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 8 (из них статей в журналах, индексируемых в Scopus – 2), тезисов – 3, монографий – 1.

Научная новизна исследования

Новизна диссертационной работы Кулебиной Е.А. состоит в разработке алгоритма диагностики стадии фиброза при хронических болезнях печени у детей: разработанные прогностические модели позволяют диагностировать начальную стадию фиброза (F1 по шкале METAVIR) и определять риск наличия цирроза исходя из значений концентраций коллагена I типа и гиалуроновой кислоты. Впервые в Российской Федерации у детей рассчитана пропорциональная площадь коллагенов как основных составляющих экстрацеллюлярного матрикса в ткани печени в зависимости от гистологической стадии фиброза, оцененной по шкале METAVIR, показано сходством изменений сывороточной концентрации коллагена IV типа и его содержания в ткани печени. Автором проведен анализ двух методик неинвазивной диагностики структурных изменений печени с оценкой информативности каждого из них. Установлено, что прямые биомаркеры фиброобразования – коллагены I и IV типов, гиалуроновая кислота – обладают высокой диагностической значимостью в градации стадий фиброза печени,

что имеет большое значение для практической медицины и, в особенности, для педиатрии, поскольку взятие крови несопоставимо по степени инвазивности с биопсией.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация Кулебиной Елены Анатольевны построена по общепринятому плану, изложена на 144 страницах 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. Диссертация изложена хорошим литературным языком.

Во введении представлены данные, обосновывающие актуальность научной работы, а также цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы, приведенный **в первой главе**, имеет понятную и последовательную структуру. В данной главе показано современное состояние изучения проблемы неинвазивной диагностики стадии фиброза печени: обзор современных лабораторных методов диагностики стадии фиброза печени на основе прямых биомаркеров фиброзирования, возможности инструментальных методик на современном этапе. Уделено внимание оценке внутripеченочного содержания коллагенов различных типов, возможностям математических моделей в диагностике фиброза 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.

Третья глава содержит возрастную, гендерную и нозологическую характеристику обследованных пациентов, а также клиничко-лабораторные и

инструментальные изменения при хронических болезнях печени у детей в зависимости от стадии фиброза и гистологической активности.

Результаты валидации показателей транзientной эластографии для оценки стадии фиброза при хронических болезнях печени у детей разносторонне и последовательно продемонстрированы в **четвертой главе** диссертации. Автор представляет ROC-анализ показателей плотности печени для оценки стадии фиброза методом транзientной эластографии. Глава иллюстрируется таблицами и рисунками, которые наглядным образом отражают полученные результаты.

Сывороточное и тканевое содержание прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей описаны в **пятой главе** исследования. Показанные результаты сопровождаются глубоким авторским анализом, включающим описание особенностей изменений сывороточных концентраций прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей, характеристику отложения коллагенов различных типов в ткани печени в зависимости от стадии фиброза, параллелизм изменений сывороточного и тканевого содержания прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей, описание разработанных прогностических моделей для оценки риска развития фиброза и цирроза при хронических поражениях печени у детей с помощью прямых биомаркеров. В данной главе показана оптимизация алгоритма диагностики и динамического мониторинга выраженности фиброза печени при хронических формах ее патологии у детей.

Шестая глава посвящена описанию клинических примеров, отражающих особенности формирования и диагностики фиброза у детей с хроническими болезнями печени на начальной стадии фиброзирования и при выраженных фибротических изменениях, с использованием изучаемых прямых сывороточных биомаркеров фиброгенеза.

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, послужили основой для формирования выводов и рекомендаций, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, результаты собственных исследований и методология их анализа, а также выводы и практические рекомендации нашли отражение в автореферате, который дает полное представление о работе и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Практическая значимость исследования

Полученные диссертантом значения сывороточного содержания прямых биомаркеров фиброгенеза позволили разработать диагностические модели для интерпретации стадийности фиброза. Показана высокая диагностическая эффективность разработанных моделей в дифференциации начальной стадии фиброза (F1 по METAVIR), а также в определении риска наличия цирроза печени (F4 по METAVIR). Полученные значения сывороточных концентраций прямых маркеров фиброзирования позволяют достоверно диагностировать стадию фиброза без применения инвазивной процедуры биопсии печени.

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научно-исследовательского института педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГАУ «НМИЦ 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.

Замечаний к выполненной работе нет.

Вопрос:

Какие именно биомаркеры из изученных в диссертационной работе позволяют дифференцировать начальные стадии фиброза печени?

Заключение

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что диссертационное исследование Кулебиной Елены Анатольевны на тему «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей», выполненное под руководством д.м.н. Суркова Андрея Николаевича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оценке диагностических возможностей неинвазивных лабораторных и инструментальных методик для дифференциации различных стадий фиброза печени у детей. Лаконично сформулированные положения работы обладают новизной и являются актуальными для отечественной педиатрии. Диссертационное исследование 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:

Кандидат медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия), заведующий гастроэнтерологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»



Скворцова Тамара Андреевна

Подпись к.м.н. Скворцовой Т.А. заверяю:

Начальник отдела кадров
ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»



Очнева Ольга Лейзеровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

телефон: +7 (495) 959-87-40

e-mail: Gastro@morozdgb.ru

02 июня 2021 г.

