

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

 Никитюк Д.Б.

 11 июня 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного учреждения науки **Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи** на диссертационную работу **Кулебиной Елены Анатольевны** на тему: **«Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей»**, представленной к защите в диссертационный совет Д 001.023.01 на базе **Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»** **Министерства здравоохранения Российской Федерации** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.01.08 – Педиатрия**

Актуальность исследования

Уже более 130 лет «золотым стандартом» диагностики печеночного фиброза остается биопсия, однако данная методика инвазивна, имеет ряд осложнений, и в детской практике обычно применяется однократно с целью первичной диагностики, при этом оценка стадии фиброза в динамике остается затруднительной.

В последние годы в качестве потенциальной методики для неинвазивной градации различных стадий фиброза рассматривают определение сывороточных концентраций компонентов экстрацеллюлярного матрикса, к которым относят коллагены I, III, IV типов и гиалуроновую кислоту и др.

Исследования, в которых были оценены диагностические возможности указанных прямых биомаркеров фиброзирования, проведены в основном у взрослых, а в педиатрической когорте пациентов данные остаются

ограниченными, что обуславливает необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Таким образом, диссертационное исследование Кулебиной Е.А., целью которого стала оценка диагностических возможностей прямых сывороточных биомаркеров фиброзирования и транзientной эластографии для идентификации различных стадий фиброза при хронических болезнях печени у детей, несомненно, является актуальным.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Новизна выводов и рекомендаций, полученных в результате проведенного диссертационного исследования, не вызывает сомнения. Впервые в Российской Федерации у детей в сыворотке крови одновременно оценены четыре прямых биомаркера фиброзирования в определенном сочетании – коллагены трех типов и гиалуроновая кислота; проведен анализ двух методик неинвазивной диагностики структурных изменений печени с оценкой информативности каждого из них; рассчитана пропорциональная площадь коллагенов как основных составляющих экстрацеллюлярного матрикса в ткани печени в зависимости от гистологической стадии фиброза, оцененной по шкале METAVIR; оценен параллелизм изменений сывороточной концентрации коллагена IV типа и его содержания в ткани печени; разработаны прогностические модели с использованием прямых биомаркеров фиброгенеза, а также значений транзientной эластографии для диагностики начальной стадии фиброза и риска наличия цирроза у детей с хроническими болезнями печени.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты позволили соискателю сформулировать соответствующие выводы и рекомендации. Согласно результатам работы Кулебиной Е.А., в случае невозможности проведения биопсии печени и во избежание повторных пункций при оценке стадии фиброза печени в динамике рекомендовано определение сывороточных концентраций коллагенов I и IV типов, а также гиалуроновой кислоты. Для диагностики начальной стадии фиброза может

быть использован сывороточный уровень коллагена I типа; для оценки выраженного фиброза и цирроза – концентрации гиалуроновой кислоты и коллагена IV типа.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в клиническую практику 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.

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

Диссертационная работа Кулебиной Е.А. выполнена с использованием системного и комплексного подхода. Достоверность полученных результатов обоснована понятным и четким дизайном научного исследования, лаконично сформулированными целью и задачами, а также применением соответствующих методов статистического анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации логически следуют из результатов, полученных с помощью современных методов обследования, и полностью отражают суть проведенной работы. Цель исследования достигнута, задачи выполнены.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы проведенного диссертационного исследования рекомендуются к применению в работе педиатрических учреждений амбулаторного звена: созданные диссертантом рекомендации могут быть использованы врачами-гастроэнтерологами для диагностики и динамического мониторинга фиброза печени при хронических формах ее

патологии у детей. Также разработанные прогностические модели с применением значений сывороточных концентраций гиалуроновой кислоты, коллагена I типа и показателей транзientной эластографии будут полезны для организации помощи специалистами педиатрических клинических подразделений медицинских учреждений для неинвазивной оценки стадии структурных изменений печени при хронических формах ее патологии.

Материалы и научные положения, полученные в результате данной работы, могут быть использованы в системе высшего и дополнительного образования: они могут быть опубликованы в виде научно-методических рекомендаций в качестве учебного пособия для практикующих врачей и подготовки интернов, ординаторов и специалистов высшей квалификации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Кулебиной Елены Анатольевны нет.

Вопросы:

1. Проводили ли Вы корреляционный анализ между выраженностью синдрома цитолиза, показателями транзientной эластографии, морфологическими индексами активности и фиброза, а также изучаемыми биомаркерами фиброзирования?

2. Можно ли оценить темпы формирования фиброза печени у обследованной группы детей? Есть ли связь между длительностью заболевания и сывороточным/тканевым содержанием прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей?

Заключение

Диссертационная работа Кулебиной Елены Анатольевны «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для педиатрии научной задачи – оценка диагностических возможностей прямых сывороточных биомаркеров фиброзирования и транзientной эластографии для идентификации различных стадий фиброза при хронических болезнях печени у детей.

По структуре, актуальности темы, теоретической и практической значимости, научной новизне и полноте изложенных материалов, а также по достоверности полученных результатов, диссертационное исследование 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 работам на соискание ученой степени кандидата наук, а автор, Кулебина Елена Анатольевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Отзыв на диссертацию Кулебиной Елены Анатольевны «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей» обсужден и одобрен на заседании научных сотрудников лаборатории возрастной нутрициологии, отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», протокол № 1 от 20 мая 2021 г.

Заведующая отделением
педиатрической гастроэнтерологии,
гепатологии и диетотерапии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
доктор медицинских наук,
профессор РАН



Строкова Татьяна Викторовна

Подпись д.м.н., профессора РАН Строковой Т.В. заверяю:
Ученый секретарь
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,
д.м.н., профессор



Тармаева Инна Юрьевна

01.06.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»)

Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14.

Тел.: +7 (495) 698-53-60

E-mail: mailbox@ion.ru