

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
Д 001.023.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 29.06.2021 г № 23

О присуждении Кулебиной Елене Анатольевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Совершенствование неинвазивной диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей» по специальности 14.01.08 – «Педиатрия» принята к защите 26 апреля 2021 г., протокол № 15 диссертационным советом Д 001.023.01, созданным на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства науки и высшего образования РФ № 661 НК от 30.10.2020 г.).

Соискатель Кулебина Елена Анатольевна, 1993 года рождения, в 2016 г. с отличием окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия», в настоящее время обучается в академической аспирантуре федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

Диссертация выполнена в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, Сурков Андрей Николаевич, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Волынец Галина Васильевна – доктор медицинских наук, 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, отдел гастроэнтерологии, руководитель, главный научный сотрудник;

2. Скворцова Тамара Андреевна – кандидат медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», гастроэнтерологическое отделение, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию. Отзывы содержат вопросы.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Строковой Татьяной Викторовной, доктором медицинских наук, профессором РАН, заведующей отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ

питания и биотехнологии», указала, что по структуре, актуальности темы, теоретической и практической значимости, научной новизне и полноте изложенных материалов, а также по достоверности полученных результатов, диссертация Кулебиной Е.А. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для педиатрии научной задачи – оценка диагностических возможностей прямых сывороточных биомаркеров фиброзирования и транзиентной эластографии для идентификации различных стадий фиброза при хронических болезнях печени у детей. Отзыв положительный, замечаний не содержит, содержит вопросы.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 8 работ, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в базе Scopus, а также глава в монографии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.

В работе «Валидация показателей транзиентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей» (Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Куликов К.А., Потапов А.С., Бессонов Е.Е., Лечащий врач. 2020; 8:57-60) отражены результаты оценки показателей транзиентной эластографии в зависимости от стадии фиброза печени у обследованных детей группы I и представлены оптимальные значения транзиентной эластографии для диагностики фиброза при хронических болезнях печени у детей. Авторский вклад – 80%

В работе «Особенности изменений сывороточных концентраций прямых биомаркеров фиброзирования при хронических болезнях печени у детей» (Кулебина Е.А., Сурков А.Н., Алябьева Н.М., Зубкова И.В., Жужула А.А., Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 112-118) показаны результаты оценки количественного состава экстрацеллюлярного матрикса при формировании фиброза печени, показаны особенности фиброзирования печени у детей при хронической прогрессирующей патологии. Авторский вклад – 75%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

д.м.н., профессора кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова» Т.Г. Дмитриевой. Отзыв положительный, замечаний не содержит; д.м.н., профессора, главного врача ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Е.И. Клещенко. Отзыв положительный, замечаний не содержит; заведующего отделением Гастроэнтерологии ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», врача высшей категории Д.В. Сорокина. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их достижениями в практической и научной работе, наличием печатных работ в рамках проводимого научного исследования по неинвазивной диагностике фиброза печени у детей. Выбор ведущей организации обосновывается наличием отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», а также наличием профильных специалистов, способных дать профессиональную оценку уровня представленной диссертационной работы и имеющих соответствующие публикации. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: <http://www.nczd.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны прогностические модели, позволяющие диагностировать вероятность начальной стадии фиброза (F1 по шкале METAVIR) и прогнозировать риск наличия цирроза (F4) при хронических болезнях печени у детей на основе значений сывороточных концентраций коллагена I типа, гиалуроновой кислоты и значений транзиентной эластографии;

предложены новые подходы к оценке стадии фиброза при хронических болезнях печени у детей: в случае невозможности проведения биопсии печени

и во избежание повторных пункций при оценке стадии фиброза в динамике рекомендовано определение сывороточных концентраций коллагенов I и IV типов, а также гиалуроновой кислоты;

доказано участие коллагенов I, IV типов и гиалуроновой кислоты в процессе фиброзировании на основании выявленных взаимосвязей их сывороточных концентраций с морфологической стадией фиброза;

введен новый подход к динамическому мониторингу стадии фиброзировании при хронических болезнях печени у детей.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

на основании положительной корреляции стадии фиброза по шкале METAVIR со степенью гистологической активности по шкале Knodell **доказано**, что интенсивность воспалительного процесса в печени приводит к усилению фибротических изменений;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс библиографических, аналитических, иммуногистохимических, морфологических, математических методов;

изложены доказательства того, что повышенная сывороточная концентрация коллагена IV типа положительно коррелирует с пропорциональной его площадью в ткани печени, отражая динамику процесса фиброзировании; пропорциональная площадь коллагена IV типа при выраженном фиброзе (F3) составляет 36,92%, при циррозе печени (F4) – 45,93% от общей площади ткани печени, что отражает основной состав волокон экстрацеллюлярного матрикса в процессе фиброобразования при хронических формах патологии печени у детей;

раскрыты проблемы, ограничивающие исследования неинвазивной диагностики фиброза у детей с хроническими болезнями печени в Российской Федерации: научные работы, посвященные фиброзированию печени при наследственных заболеваниях, аутоиммунных поражениях в педиатрии единичны, а их данные противоречивы по причине малых выборок пациентов;

изучен характер клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических изменений у детей с хроническими болезнями печени в зависимости от стадии фиброза;

проведена модернизация подходов к диагностике фиброза при хронических болезнях печени у детей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в повседневную практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России алгоритм наблюдения пациентов с хроническими болезнями печени. Теоретические и практические положения, изложенные в диссертации, используются в учебном процессе 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;

определены перспективы практического применения разработанного алгоритма обследования детей с хронической патологией печени с включением в общий план обследования следующих методик: проведение транзientной эластографии, определение сывороточных концентраций коллагенов I, IV типов и гиалуроновой кислоты;

создана система практических рекомендаций по использованию изученных биомаркеров фиброзирования и транзientной эластографии для применения в работе педиатрических стационаров и специализированных отделений гастроэнтерологического профиля;

представлены рекомендации по использованию транзientной эластографии в качестве доступной неинвазивной информативной и хорошо воспроизводимой методики определения выраженности фибротических изменений при хронических болезнях печени у детей.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы использован достаточный объем наблюдений, валидированные лабораторные и морфологические методы исследования; анализ полученных данных осуществлен с применением современных статистических методик;

теория проведенного исследования построена на известных, опубликованных в мировой и отечественной литературе, проверяемых данных о механизмах формирования фиброза и участии коллагенов различных типов в процессе фиброзировании;

идея неинвазивной лабораторной диагностики фиброза с помощью определения сывороточных концентраций прямых биомаркеров фиброзировании **базируется** на мировом опыте использования данных маркеров в оценке стадии процесса фиброзировании;

использованы современные методики оценки внутripеченочного содержания коллагенов методом измерения пропорциональной площади;

установлено качественное совпадение авторских результатов об оптимальных значениях прямых биомаркеров фиброзировании для диагностики стадии фиброза при хронических формах ее патологии, с опубликованными в независимых зарубежных источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации: статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладной программы «IBM SPSS Statistics 21» (StatSoft Inc. США). Для иллюстрации распределения измерения плотности печени по 4-м стадиям METAVIR, а также для отображения показателя при отсутствии фиброза использовали диаграмму размаха (диаграмма «ящик с усами»). Дисперсии распределений признаков оценивали с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Поскольку распределение уровня исследованных показателей не было нормальным, а групповые дисперсии не были равны, различия между группами определяли с помощью непараметрического теста Краскела-Уоллиса, а при обнаружении статистически значимых различий проводили парные сравнения с применением

непараметрического теста Манна-Уитни. Анализ взаимосвязи (корреляции) двух количественных признаков осуществляли непараметрическим методом ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для построения уравнения прогнозирования риска развития изучаемой патологии в зависимости от полученных показателей были использованы дискриминантный анализ и бинарная логистическая регрессия.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном активном участии в исследовательской работе на всех этапах: как в анализе литературы, постановке цели и задач, разработке методических подходов и их выполнении, ведении пациентов в стационаре, так и при обработке медицинской документации, формировании базы данных, проведении исследований, статистической обработке, анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

На заседании 29.06.2021 года диссертационный совет принял решение присудить Кулебиной Е.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

Заседание было проведено в удаленном интерактивном режиме. При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 25 человек (16 человек присутствовали очно, 9 – дистанционно), из них 11 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 35 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 25, против – нет.

Председатель
диссертационного совета



А.П. Фисенко

Ученый секретарь
диссертационного совета

И.В. Винярская

"30" июня 2021 г.