«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор Государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
Профессор _____ В.В.Леванович
«17» мая 2015г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Евлюхиной Натальи Николаевны на тему: «Разработка системы определения структурно-функциональных нарушений печени при её хронических болезнях у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Актуальность проведенного исследования

Одной из причин смертности у детей являются хронические болезни печени, которые характеризуются прогрессирующим течением с нередким исходом в цирроз печени. У пациентов с циррозом печени прогноз заболевания зависит, в том числе, от его этиологии. В настоящий момент актуальным остается вопрос оценки тяжести поражения печени, определение конкретных сроков проведения трансплантации печени. Разработка прогностических моделей в трансплантологии вносит определенный вклад в решение данных вопросов. Но существующие на сегодняшний день шкалы либо содержат показатели, которые сложно оценить объективно и стандартизовано (шкала Child-Trucotte-Pugh), либо определяют лишь

трехмесячный прогноз выживаемости пациентов (MELD и PELD). На сегодняшний день в Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья отсутствуют критерии оценки тяжести поражения структуры и нарушения функции печени, которые могли бы позволить описывать патологические процессы в печени, возникающие при различных ее заболеваниях. Разработка данных критериев могла бы применяться для создания «модели пациента» при хронических болезнях печени с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи.

Важное медико-социальное значение рассмотренных вопросов мотивирует необходимость данной диссертационной работы, основной целью которой является разработать способы определения степени нарушения структуры и функции печени для объективной оценки выраженности поражения органа, контроля их изменений в динамике и определения показаний к трансплантации печени при хронических формах ее патологии у детей. Прежде всего, следует отметить, что настоящее исследование основано на применении современного протокола и принципах доказательной медицины. Важно подчеркнуть, что разработанная методология представленной работы позволила Н.Н.Евлюхиной осветить с новых позиций целый ряд вопросов, представляющих несомненный теоретический и практический интерес для педиатров и установить ряд закономерностей, составляющих новизну исследования.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Н.Н.Евлюхиной построена по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, 3 глав собственных результатов исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 168 источников: 53 отечественных и 115 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы основан на анализе отечественной и зарубежной литературы по теме исследования и содержит современные представления об особенностях определения степени тяжести поражения печени, показаний к трансплантации печени у детей.

В главе материалы и методы исследования представлен дизайн исследования, общая характеристика изучаемой группы пациентов, описаны все использованные автором методы исследования, включая все лабораторные и инструментальные методы обследования. Н.Н.Евлюхиной проведено ретроспективное исследование данных лабораторных и инструментальных методов обследования 405 детей. Из них 249 детей с различными хроническими болезнями печени, среди которых 15 детей, умерших от печеночной недостаточности, и 95 детей без заболеваний печени. 61 ребенку была проведена трансплантация печени. При разработке балльной системы определения степени нарушения функции печени были выделены 2 группы детей: 15 пациентов, умерших от печеночной недостаточности, и 95 детей без заболеваний печени. Для разработки балльной системы определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии проведен многофакторный анализ показателей 295 детей с различными хроническими болезнями печени, в том числе дети, которым была проведена трансплантация печени (n=61). В дальнейшем проведена валидация разработанных бальных систем у 234 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени в динамике на фоне терапии.

В диссертационной работе Н.Н.Евлюхиной выявлен высокий методологический уровень обследованных больных, включающий современные методы исследования, такие как ультразвуковая фиброэластометрия печени, ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, морфологическое исследование ткани печени.

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

В 3 главе на основе анализа биохимических показателей крови, отражающих роль печени в обмене белков, жиров и углеводов, разработана балльная система определения степени нарушения функции печени у детей. Проведен сравнительный анализ выраженности нарушений функции печени при аутоиммунном гепатите, болезни Вильсона и хроническом гепатите С. Доказано, что наиболее значимые нарушения функции отмечаются при циррозе печени независимо от того, в исходе каких заболеваний он развивается. Установлено, что выраженность нарушений функций печени более значима при болезни Вильсона, чем при аутоиммунном гепатите и хроническом гепатите С, а также показано, что функция печени положительно изменяется на фоне проводимой терапии, что позволяет использовать разработанную систему определения степени нарушения функции печени в динамике на фоне лечения для оценки эффективности проводимой терапии. Статистический анализ позволил заключить, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкое снижение ее функции на 40% и более. Стойкое нарушение функции печени на 65% и более расценивается как жизнеугрожающее и требует проведения срочной трансплантации печени.

В 4 главе на основании многофакторного анализа выделены 10 показателей, отражающих степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии: оценка фиброза при фиброэластометрии, оценка фиброза при морфологическом исследовании печени, диаметр воротной вены, диаметр селезёночной вены, длина селезёнки, наличие реканализации пупочной вены, асцита, гидроперикарда, гидроторакса, степень варикозного расширения вен пищевода. При анализе пациентов при различных хронических заболеваниях выявлено, что у детей с болезнью Вильсона и аутоиммунным гепатитом степень нарушения

структуры печени и выраженность портальной гипертензии на момент первой госпитализации преимущественно соответствовала умеренным и незначительным нарушениям. У детей с хроническим гепатитом С степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии на момент первой госпитализации соответствовала незначительным нарушениям. Степень нарушения структуры печени и выраженность портальной гипертензии наиболее значима при циррозе печени, независимо от того, в исходе каких заболеваний он развивается. Продемонстрирован пример использования балльной шкалы для оценки эффективности терапии.

Большим преимуществом работы является анализ данных морфологического исследования ткани печени у пациентов с различными заболеваниями печени. Было установлено, что воспалительный инфильтрат в ткани печени определялся приблизительно с одинаковой частотой при аутоиммунном гепатите и хроническом гепатите С. Дегенеративные изменения гепатоцитов наиболее часто встречаются при болезни Вильсона. Умеренный и высокий индекс гистологической активности значительно чаще определялся при аутоиммунном гепатите, чем при болезни Вильсона. Минимальный фиброз или его отсутствие встречался преимущественно при хроническом гепатите С, высокий индекс гистологической активности - при аутоиммунном гепатите. Статистический анализ позволил заключить, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкое нарушение структуры печени и выраженности портальной гипертензии на 40% и более. Нарушение структуры на 60% и более расценивается как жизнеугрожающее и требует проведения срочной трансплантации печени.

В 5 главе на основании корреляционного анализа доказано, что степень нарушения функции печени находится в прямой зависимости от тяжести поражения ее структуры и выраженности портальной гипертензии. Наиболее значимо на нарушение функции печени влияют выраженность фиброза и степень гистологической активности по данным морфологического исследования. У детей, нарушения структуры печени и выраженность

портальной гипертензии которых на момент первой госпитализации составляли 40% и более, максимальное улучшение этих показателей отмечается в течение первых 6 месяцев терапии.

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

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

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 22 рисунка, что облегчает её изучение и оценку.

Современная статистическая обработка материалов с использованием методов многомерной статистики, глубокий анализ полученных данных позволил Н.Н.Евлюхиной 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 работы опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получена приоритетная справка на патент Российской Федерации.

Научная новизна

Впервые разработана балльная система определения степени нарушения функции печени у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. На основании многофакторного анализа создана балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Показано,

что наиболее значимо на нарушение функции печени влияют выраженность фиброза и степень гистологической активности. Установлено, что наибольшая степень нарушения функции и структуры печени и выраженность портальной гипертензии отмечается у детей при циррозе независимо от того, в исходе каких заболеваний он развивается. Доказано, что нарушения структуры и функции печени при аутоиммунном гепатите и болезни Вильсона более выражены, чем при хроническом гепатите С. Установлено, что показаниями к плановой трансплантации печени являются стойкие нарушения ее структуры на 40% и более и стойкие нарушения функции печени на 40% и более. Нарушение структуры печени и выраженность портальной гипертензии на 60% и более и стойкое нарушение функции печени на 65% и более расцениваются как жизнеугрожающие и требуют проведения срочной трансплантации печени.

Практическая значимость работы

Разработанные балльная система определения степени нарушения функции печени и балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии у детей могут служить объективным критерием оценки тяжести поражения органа, использоваться для контроля их изменений в динамике с оценкой эффективности проводимой терапии, быть критерием определения показаний и срочности проведения трансплантации, применяться для создания «модели пациента» при хронических болезнях печени с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, использоваться при проведении медико-социальной экспертизы при определении категории «ребёнок-инвалид».

Внедрение в практику

Диссертация Н.Н.Евлюхиной имеет высокий уровень внедрения. Результаты работы, основные научные положения и выводы используются в

работе врачей-педиатров гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», отделения пересадки печени ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Краевого детского гепатологического - гастроэнтерологического центра Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, материалы диссертационного исследования Н.Н.Евлюхиной используются в учебных программах сертификационных циклов общего усовершенствования врачей по специальности «Педиатрия», проводимых на кафедре поликлинической и социальной педиатрии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные положения и выводы диссертации Натальи Николаевны опубликованы в печати (15 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ) и диссертации обсуждены на ведущих международных и Российских конгрессах педиатров и гастроэнтерологов. Получена приоритетная справка на патент Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Полученные результаты диссертационной работы Н.Н.Евлюхиной, разработанные балльная система определения степени нарушения структуры печени и выраженности портальной гипертензии и балльная система определения степени нарушения функции печени у детей на основе Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья необходимо более широко внедрять в педиатрическую практику стационаров, специализированных центров,

реабилитационных центров. Эти данные должны быть включены в программы последипломного обучения педиатров, ординаторов, интернов. Их широкое применение позволит объективно оценивать тяжесть поражения печени, контролировать изменения в динамике, оценивать эффективность проводимой терапии, определять показания и срочность проведения трансплантации, создать «модель пациента» при хронических болезнях печени с последующей разработкой стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, использоваться при проведении медико-социальной экспертизы при определении категории «ребёнок-инвалид».

Проведенное Евлюхиной Натальей Николаевной 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.

Заключение

Диссертационная работа Евлюхиной Натальи Николаевны «Разработка системы определения структурно-функциональных нарушений печени при ее хронических болезнях у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке балльных систем, позволяющих оценивать тяжесть поражения печени, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и гастроэнтерологии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени

кандидата наук, а её автор Евлюхина Наталья Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры гастроэнтерологии факультета послевузовского и профессионального образования ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации «17» мая 2015 года (протокол №9).

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии
Факультета послевузовского и дополнительного
профессионального образования
Государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального 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

Подпись Корниенко Е. А.
удостоверяется
Помощник ректора Бобкова С.А.
«17» 05 2015 г.