ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, главного научного сотрудника, заведующей отделом гастроэнтерологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии 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 Волынец Галины Васильевны на диссертацию Усольцевой Ольги Владимировны на тему «Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Первая четкая связь между воспалительными заболевания кишечника и склерозирующим была установлена Уорреном и соавт. в 1996 году, хотя в 1899 году Листер уже описал воспалительные изменения в паренхиме печени пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Склерозирующий холангит, как первичный, так и аутоиммунный, имеет сильную связь с воспалительными заболевания кишечника (70–80% пациентов) как у взрослых, так и у детей, причем большинство пациентов — мужского пола. При этом обычно сообщается о диапазоне от 33% до 90%. Тесная связь между склерозирующим холангитом и воспалительными заболевания кишечника предполагает важную роль оси кишечник-печень и состава кишечной микробиоты в их патогенезе.

В целом, мальчики страдают чаще, чем девочки. От 20% до 40% пациентов имеют внутрипеченочную холангиопатию с нормальными внепеченочными желчными протоками. Более двух третей пациентов

страдают язвенным колитом, у остальных - недифференцированный колит или болезнь Крона.

Воспалительное заболевание кишечника может предшествовать диагностике заболевания печени на много лет, быть диагностированным одновременно с ним или развиться во время последующего наблюдения. Диагноз основывается на изменениях желчных протоков, выявляемых при холангиографии, но для оценки тяжести заболевания, возможности развития склерозирующего холангита мелких протоков и воспалительных изменений, сходных с аутоиммунным гепатитом, необходима биопсия печени.

Международные сообщества по изучению болезней печени (AASLD и EASL, ESPGHAN) рекомендуют для исключения склерозирующего холангита всем детям с аутоиммунным гепатитом проведение холангиографических исследований. В настоящее время такой неинвазивный метод, как магнитно-резонансная холангиография с высокой чувствительностью (84%) и точностью (84%), стал методом выбора для оценки заболеваний желчевыводящих путей у детей, на основании которых было показано, что распространенность склерозирующего холангита у детей с аутоиммунным гепатитом составляет 10,5%, что совпадает с данными о распространённости этой патологии у взрослых.

У четверти детей с аутоиммунным склерозирующим холангитом, несмотря на аномальные холангиограммы, нет гистологических признаков, указывающих на поражение желчных протоков; и наоборот, у 27% пациентов с аутоиммунным гепатитом имеются гистологические признаки поражения билиарной системы (включая повреждение желчных протоков, острый и/или хронический холангит).

Показано, что заболевание желчных протоков прогрессирует примерно у 50% пациентов, несмотря на лечение, особенно у пациентов с сопутствующим трудно контролируемым воспалительным заболеванием кишечника.

Аутоиммунный склерозирующий холангит у детей является четко определенной нозологической единицей, в то время как первичный склерозирующий холангит встречается реже. Многие вопросы, касающиеся этиопатогенетических механизмов первичных форм склерозирующего холангита, распознавания холангиопатии мелких желчных протоков как специфического заболевания, связи с воспалительными заболеваниями кишечника, - остаются без ответа.

На настоящий момент не разработано четких алгоритмов диагностики и ведения пациентов с сочетанным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника. Необходимы проспективные исследования с использованием четко определенных диагностических критериев для лучшего понимания патогенетических механизмов и реакции на лечение, а также роли воспалительных заболеваний кишечника в патогенезе, прогнозе склерозирующего холангита и его исходах.

На основании вышеизложенных данных диссертационная работа Усольцевой Ольги Владимировны на тему «Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника» актуальна и имеет практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов исследования

В диссертационной работе Усольцевой О.В. на основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы раскрыта проблема диагностики сочетанного поражения печени, желчевыводящих путей и кишечника. На основании проведенного анализа, диссертантом сформулирована цель и задачи исследования.

Научный труд представляет собой ретроспективное одномоментное исследование, основанное на большом клиническом материале: проанализированы данные историй болезней 823 пациентов, поступивших в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с направляющим диагнозом воспалительное заболевание

кишечника или гепатобилиарная патология в период с 2015 – 2022 гг., в возрасте от 6 мес до 17 лет 11 мес.

Стоит отметить, что для достоверности результатов и решения поставленных задач, диссертант провел детальный отбор пациентов. Окончательную выборку составили 84 ребенка с установленным диагнозом язвенный колит или болезнь Крона в сочетании с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии, 79 детей с воспалительными заболеваниями кишечника без сопутствующей аутоиммунной гепатобилиарной патологии и 50 пациентов с изолированными аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии.

Исследование выполнено в соответствии с четким дизайном.

Достаточный объем исследования и многогранный анализ позволил провести сравнительную характеристику течения аутоиммунной гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и изолированных форм аутоиммунного поражения печени, желчевыводящих путей и кишечника.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В диссертационной работе Усольцевой О.В. были установлены различные формы аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и их распространенность в исследуемой группе.

Проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных с их последующей статистической обработкой и интерпретацией полученных данных.

Установлено, что сочетание аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника протекает клинически и лабораторно легче, чем при их изолированных формах.

Проанализированы и проиллюстрированы различные варианты клинических проявлений. Установлено, что среди родственников I и II линии родства отмечалась различная аутоиммунная, патология и заболевания

желудочно–кишечного тракта, что является одним из важных диагностических этапов.

В ходе исследования установлено, что при эндоскопической картине распространенного колита с правосторонним поражением следует иметь настороженность в отношении первичного склерозирующего холангита. Исследование показало, что при изолированной форме болезни Крона наиболее часто отмечается вовлечение в патологический процесс верхних отделов желудочно–кишечного тракта, а также стриктурирующие и пенетрирующие формы заболевания.

Отражена важность исследования аутоантител и проведения магнитно–резонансной холангиопанкреатографии при подозрении на сочетанное поражение, а также тот факт, что при отсутствии изменений по данным обследованиям, но при это соответствующей клинической картине пациентам показано проведение биопсии печени.

Проведенная клинико–лабораторная, инструментальная, гистологическая характеристика изменений при аутоиммунных формах гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении с изолированным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника позволила разработать алгоритмы диагностики, которые были предложены автором для практического применения.

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, гастроэнтерологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы», отделения гастроэнтерологии Обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, методические материалы кафедры педиатрии и детской ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа построена по классическому плану: изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, трех глав изложения собственных результатов, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 таблицами, 29 рисунками и 2 клиническими примерами. Список использованной литературы включает 192 источников: 9 отечественных и 183 зарубежных.

Во введении представлены данные, обосновывающие актуальность научной работы, а также цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнение работы

Обзор литературы, приведенный в первой главе, структурирован и отражает проблему воспалительных заболеваний кишечника и их внекишечных проявлений. Сделан акцент на сложность дифференцирования синдрома цитолиза и холестаза. Вторая глава посвящена методам исследования и включает в себя дизайн исследования, критерии отбора детей для обследования, методы статистической обработки полученных данных.

Исследование одобрено этическим комитетом, выполнено в соответствии с использованием представленного дизайна, обеспечивающего решение поставленной цели и задач.

В третьей главе диссертационной работы представлена сравнительная характеристика детей с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и изолированным поражением кишечника.

Приведена возрастная и гендерная характеристика пациентов, нозологические формы аутоиммунной гепатобилиарной патологией у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Дана подробная характеристика особенностей дебюта, наследственности, спектра лабораторных биохимических маркеров и аутоантител, кальпротектина и особенности эндоскопическое картины при сочетанных формах аутоиммунного поражения печении кишечника.

В четверной главе представлена сравнительная характеристика детей с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и изолированным поражением печени. Сделан подробный акцент на лабораторные маркеры, инструментальную диагностику, в частности, роль исследования гаммаглутамилтранспептидазы и проведение магнитно–резонансной холангиопанкреатографии в диагностике склерозирующего холангита, и необходимость инструментальной оценки в динамике при выявлении маркеров цитолиза и холестаза.

На основании полученных данных установлено пороговое значение гаммаглутамилтранспептидазы («cut-off» point), при котором можно заподозрить фибротические изменения печени у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Установлено, что пациенты с панколитом с картиной правостороннего колита угрожаемы по развитию первичного склерозирующего холангита.

На основании полученных данных разработана математическая модель прогнозирования развития аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

В пятой главе автором представлены гистопатологические изменения печени у детей с сочетанным воспалительным заболеванием кишечника в сопоставлении с изолированным поражением печени.

Представлены данные активности воспаления и выраженности фиброза по данным гистологического исследования в сопоставлении с фиброэластометрией печени, а также использование площади коллагена и сывороточного коллагена и биохимических маркеров нарушения функции печени для оценки выраженности поражения гепатобилиарной системы. Представлены результаты иммуногистохимической оценки экспрессии цитокератинов и антигенов лейкоцитов в биоптатах печени. Отмечена прямая и значимая связь возрастания гистологической активности и фиброза со степенью нарушения функции печени.

Главы с результатами собственного исследования диссертанта написаны подробно, разбиты на разделы и содержат соответствующее количество таблиц и рисунков, которые иллюстрируют результаты проведенного исследования.

Шестая глава посвящена описанию клинических примеров, в которых проиллюстрирована сложность диагностики сочетанной патологии печени и кишечника и необходимость комплексного мониторинга таких пациентов.

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, послужили основной для формирования выводов и практических 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 вывод и практические рекомендации

нашли отражение в автореферате, который дает полное представление о работе и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Вопросы и замечания

1. В работе указано на случаи первичного билиарного холангита. Как автор проводит дифференциальную диагностику между первичным билиарным холангитом и аутоиммунным склерозирующим холангитом?
2. Как автор дифференцирует первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный склерозирующий холангит при перекрёстном (overlap) синдроме?
3. Как автор объясняет более низкую активность воспалительных заболеваний кишечника при их сочетании с аутоиммунным заболеванием печени при сравнении с изолированным воспалительным заболеванием кишечника?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Однако в «Научной новизне» не отражены те новые результаты проведённого Ольгой Владимировной исследования, которые изложены в выводах.

Заключение

Исходя из вышесказанного можно заключить, что диссертационная работа Усольцевой Ольги Владимировны на тему «Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по оптимизации диагностики сочетания аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника у детей, что имеет неоспоримое значение для педиатрии.

По актуальности, методологии исследования, уровню внедрения научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О

порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Усольцева Ольга Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – «Педиатрия».

Доктор медицинских наук (14.00.09 – Педиатрия), главный научный сотрудник, заведующая отделом гастроэнтерологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии 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

Г.В. Волынец

Подпись доктора медицинских наук Г.В. Волынец заверяю

Учёный секретарь к.м.н., доцент

17 мая 2024 г.

О. М. Демина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 17513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, E-mail: rsmu@rsmu.ru, телефон +7 (495) 434-14-22 (приемная ректора).