ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Камаловой Аэлиты Асхатовны 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

Иммуноопосредованные поражения желудочно–кишечного тракта представляют собой гетерогенную группу хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями пищеварительного тракта различной глубины и локализации. Среди воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) наиболее хорошо изучены болезнь Крона и язвенный колит. Заболеваемость иммуновоспалительными поражениями ЖКТ неуклонно растет – в 20–30% случаев их диагностируют в детском или подростковом возрасте, при этом в педиатрической популяции пациентов отмечается более агрессивное течение заболеваний и протяженное поражение кишечника с развитием различных, в том числе, внекишечных осложнений и сочетанных заболеваний, среди которых одно из ведущих мест занимает гепатобилиарная патология.

У детей с воспалительными заболеваниями кишечника иммуноопосредованная гепатобилиарная патология может быть представлена следующими формами: первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, синдромы перекреста.

В связи с тем, что при этих состояниях возможны лишь изменения биохимических показателей, не сопровождающихся какими–либо специфическими клиническими признаками, течение аутоиммунной гепатобилиарной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника нередко может оставаться незамеченным в течение длительного времени. В действующих клинических рекомендациях нет четких алгоритмов диагностики и ведения пациентов с сочетанным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника. В доступной литературе отсутствуют сведения о возможности применения различных биомаркеров для диагностики фиброза печени у детей, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение этих аспектов, что позволило бы разработать новые способы диагностики и мониторинга течения сочетанных форм поражения.

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 четко сформулированы цель и задачи исследования. Задачи соответствуют цели работы – определение клинико–лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей различных форм аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Полученные результаты исследования детально проанализированы и систематизированы. Обоснованность и достоверность научных положений , выводов, практических рекомендаций, полученных в результате

исследования, подтверждаются оптимальным количеством пациентов в выборке и четким дизайном исследования (ретроспективное одномоментное исследование в котором 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. Из выборки были исключены пациенты с аллергическим, функциональным и постинфекционным поражением кишечника, патологией в рамках аутоиммунной энтеропатии и иммунодефицитных состояний, пациенты с обменным, постинфекционным и токсическим поражением печени, а также синдромальной патологией с вовлечением печени, пациенты с поражением печени в рамках ревматологических заболеваний.

Анализ данных проводился на окончательной выборке пациентов, которую составили 84 ребенка с установленным диагнозом язвенный колит или болезнь Крона в сочетании с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии (основная группа). В первую группу сравнения–I было включено 79 детей с воспалительными заболеваниями кишечника без сопутствующей аутоиммунной гепатобилиарной патологии. Во вторую группу сравнения–II было включено 50 пациентов с изолированными аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии.

Исследование выполнено с применением широкого спектра современных методов обследования, а также обработкой полученных результатов с использованием современных методов статистики.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Ольгой Владимировной была установлена распространенность аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Выявлены группы риска формирования

аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника.

Исследование концентрации коллагена IV типа в сыворотке крови у детей с сочетанием аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника показало, что данный маркер может быть применим для диагностики фиброза печени у детей с сочетанным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника.

На основании клинико–лабораторной, инструментальной, гистологической характеристики изменений при аутоиммунных формах гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника в сравнении с изолированным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника установлено, что пациенты с сочетанным аутоиммунным поражением имеют более низкую активность, чем при изолированных формах заболеваний.

Предложенные на основании выполненной работы алгоритмы диагностики сочетания аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и воспалительных заболеваний кишечника позволяют проводить своевременную верификацию диагноза в педиатрической практике.

Также научная новизна исследования состоит в разработке математической модели, позволяющей прогнозировать развитие аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, что является значимым в определении тактики лечения больных.

Результаты работы Ольги Владимировны 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 изложена на 175 страницах машинописного текста, где четко отражены все разделы, включая введение, обзор литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, трех глав изложения собственных результатов, клинических примеров, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. В работе представлены 43 таблицы с полученными результатами, 29 рисунков, включая различные клинические и инструментальные проявления и 2 клинических примера. Автором в достаточном объеме изучены различные зарубежные и отечественные источники литературы.

Представлены данные, обосновывающие актуальность научной работы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научную новизну и практическая значимость, а также личный вклад автора в выполнение работы.

Обзор литературы отражает проблему, изучаемую диссертантом. Структурированный дизайн исследования, дает представление о каждом

выполненном этапе работы. Четко обозначены критерии отбора детей для обследования, методы статистической обработки полученных данных.

Автором представлена сравнительная характеристика детей с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии в сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника и изолированным поражением кишечника, печени и желчевыводящих путей. Дана подробная характеристика возрастных и гендерных различий, результатов лабораторных и инструментальных и морфологических исследований.

Отражена роль магнитно–резонансной холангиопанкреатографии в диагностике первичного склерозирующего холангита.

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

Представленные автором клинические примеры отражают сложность диагностики сочетанной патологии и необходимость комплексного мониторинга таких пациентов.

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, послужили основой 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, выводы и практические рекомендации четко отражены в автореферате, что дает полное представление о работе и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Вопросы и замечания

1. На каких сроках от манифестации (дебюта) воспалительного заболевания кишечника повышались биохимические маркеры поражения печени и желчевыводящих путей у детей, у которых в дальнейшем был верифицирован диагноз аутоиммунной гепатобилиарной патологии на основании морфологического исследования или других визуализирующих методов?
2. Были ли дети, у которых определялись преходящие лабораторные синдромы цитолиза и холестаза? С чем связываете данные изменения?
3. Учитывали ли Вы возможность влияния проводимой терапии на лабораторные маркеры повреждения печени и желчевыводящих путей?
4. По Вашим данным развитие первичного склерозирующего холангита более характерно для язвенного колита, есть ли какие-то особенности гепатобилиарной патологии при болезни Крона?

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

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 пониманию отличительных особенностей течения сочетанных аутоиммунных поражений печени и кишечника в отличие от их изолированных форм и оптимизации их диагностики.

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 «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 (14.01.08 – Педиатрия), доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации А.А. Камалова

Подпись д.м.н., профессора А.А. Камаловой заверяю
Учёный секретарь д.м.н., профессор Мустафин И. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49, E-mail: rector@kazangmu.ru, телефон 8(843) 236 06 52

6 июня 2024г.