«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор
ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России
д.м.н., профессор
Иванов Д.О.

«13» мая 2024г.

ОТЗЫВ
ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России)
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 диссертации

Иммуноопосредованные поражения желудочно–кишечного тракта представляют собой гетерогенную группу хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующихся воспалительными изменениями органв пищеварения различной глубины и локализации. Особое место занимают воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), которые все чаще диагностируются в детском или подростковом возрасте, при этом в педиатрической популяции пациентов отмечается более агрессивное течение и протяженное поражение кишечника с развитием различных, в том числе, внекишечных осложнений и сочетанных заболеваний, среди которых одно из ведущих мест занимает гепатобилиарная патология.

Повышение маркеров цитолиза и холестаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), согласно литературным данным, широко варьируют по частоте - от 11 до 49% случаев, однако зачастую гепатобилиарная патология может протекать без каких–либо специфических клинических проявлений и обнаруживается случайно при рутинной оценке биохимических показателей крови, что затрудняет своевременную диагностику.

У детей с ВЗК аутоиммунная гепатобилиарная патология может быть представлена следующими формами: первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, синдромы перекреста. Наиболее частой формой является первичный склерозируюий холангит, но даже относительно его

частоты у детей с ВЗК в литературе имеются разные данные, частота же аутоиммунного гепатита и синдрома перекреста еще менее определенна.

Недостаточно изучены и предикторы формирования аутоиммунной гепатобилиарной патологии при воспалительных заболеваниях кишечника, известно лишь, что первичный склерозирующий холангит чаще встречается при язвенном колите, но какой фенотип заболевания предрасполагает к его развитию, есть ли зависимость от возраста, активности кишечного воспаления, остается неизвестным. Отсутствуют систематизированные данные о клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических особенностях патологического процесса в печени, полученные на репрезентативной выборке пациентов детского возраста. Исходом аутоиммунных заболеваний печени является цирроз, развитие которого долгое время протекает бессимптомно, но принципиальным вопросом остается ранняя своевременная диагностика фиброза и цирроза. Поэтому сравнительная оценка методов диагностики морфологического состояния печени и поиск новых биомаркеров фиброза печени может помочь в выборе наиболее информативного способа установления характера и степени поражения печени у детей, страдающих ВЗК в сочетании с гепатобилиарнй патологией.

Поэтому диссертационная работа Усольцевой О.В., целью которой стало определение клинико–лабораторных, инструментальных и морфологических особенностей различных форм аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, несомненно является актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

В диссертационной работе проведен глубокий комплексный анализ как активности и клинико-лабораторных особенностей воспалительного заболевания кишечника, так и широкая оценка всего спектра клинических, лабораторных, иммунологических, визуальных, морфологических и иммуногистохимических показателей, отражающих состояние и функции печени при всех вариантах аутоиммунной гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: первичном склерозирующем холангите, аутоиммунном гепатите и синдроме перекреста.

Работа основана на большом материале, выборка пациентов в строгом соответствии с критериями включения в течение 8 лет проводилась этапно. Сначала из широкой когорты детей с ВЗК (823 чел.) были выбраны дети с сочетанным поражением кишечника и гепатобилиарого тракта (84 чел), параллельно выделены две группы сравнения – с ВЗК без поражения печени (79 чел) и с поражением печени без ВЗК (50 чел). Это позволило провести детальное сравнение всех клинических, лабораторных и инструментальных данных и установить достоверные отличия между ними. Столь широкий анализ обеспечил надежность в верификации данных и впервые в России позволил установить распространенность каждой из форм гепатобилиарной

патологии в исследуемой группе. Исследование подтвердило более частое развитие поражения печени у детей с язвенным колитом, доминирование первичного склерозирующего холангита, но и весьма значительную частоту синдрома перекреста, а также частоту и особенности болезни Крона с гепатобилиарным поражением. Впервые установлен предоминантный фенотип язвенного колита с преимущественным поражением правых отделов толстой кишки как существенный фактор риска развития гепатобилиарной патологии.

Сравнительное исследование детей основной группы, в которую вошли дети с сочетанием ВЗК с гепатобилиарными заболеваниями и 1 группы сравнения ВЗК без поражения печени позволило провести анализ особенностей ВЗК, предрасполагающих к развитию патологии печени; сравнение со 2 группой сравнения с изолированным аутоиммунным заболеванием печени - установить особенности патологии печени на фоне ВЗК. Исследование показало, что изолированное поражение кишечника характеризуется более высокой клинической, эндоскопической и лабораторной активностью, чем сочетание ВЗК с аутоиммунным заболеванием печени. Для болезни Крона с поражением печени не характерно развитие хирургических осложнений. Изолированное аутоиммунное поражение печени демонстрирует более выраженный синдром цитолиза, более высокую лабораторную активность и выраженность геморрагического и астенического синдромов, а также более высокую вероятность развития цирроза печени. Возможно, это объясняется более высоким удельным весом аутоиммунного гепатита при изолированном поражении печени против доминирующего первичного склерозирующего холангита на фоне ПСХ.

В работе проведен сравнительный анализ результатов инструментальных методов исследования печени: магнитно–резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), транзиентной эластографии печени (ТЭП) и гистологического исследования биоптатов печени для верификации тяжести поражения и степени развития фиброза, что позволило сделать вывод о более высокой информативности морфологического метода в сравнении с другими методами и обоснована необходимость его проведения с целью верификации аутоиммунного заболевания печени и желчевыводящих путей при отсутствии изменений по данным МРХПГ. Впервые установлена возможность применения сывороточной концентрации коллагена IV типа в качестве маркера фиброзирования у пациентов с сочетанными поражением.

Впервые проведен ROC–анализ с целю установления порогового значение показателя гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в точке cut-off для прогнозирования фиброза печени.

Одним из важных аспектов работы является широкий спектр морфологических и иммуногистохимческих методов, направленных на раннюю диагностику степени фиброза и уточнение механизмов иммуно- и

морфогенеза заболевания. Впервые методом иммуногистохимии проведена оценка экспрессии цитокератинов и антигенов лейкоцитов в ткани печени у детей с аутоиммунной патологией печени как при изолированных формах, так и при сочетании с ВЗК, экспрессия всех этих маркеров была обнаружена преимущественно у пациентов со степенью гистологической активности А1, А2-А3 по шкале METAVIR в обеих группах. Но в группе с сочетанным поражением CD138 клетки встречались преимущественно у пациентов с первичным склерозирующим холангитом, а CD3 клетки преобладали при аутоиммунном гепатите. Эти данные важны для понимания сущности патологического процесса и уточнения его генеза в сомнительных случаях.

Таким образом, в работе О.В. Усольцевой получен целый ряд новых научных результатов, важных для современной науки и практики в педиатрии и гастроэнтерологии, позволивший сделать важные выводы и дать практические рекомендации по диагностике гепатобилиарной патологии при ВЗК у детей.

Личный вклад соискателя

Лично автором Усольцевой О.В. проведен тщательный анализ научной литературы по теме диссертационной работы и обоснована ее актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, проведено формирование базы и статистическая обработка полученных данных, написана и оформлена работа, которая изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, трех глав изложения собственных результатов, клинических примеров, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 43 таблицами, 29 рисунками и включает описание 2 клинических примеров. Список использованной литературы состоит из 192 источника из них 9 отечественных и 183 зарубежных. По теме диссертации всего опубликовано 9 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 4 (из них статей в журналах, индексируемых в Scopus – 1, обзорная статья – 1), тезисов – 5. Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на ряде всероссийских и международных конференций. Использованные в работе методы научного исследования, характер постановки вопросов, обоснование положений и выводов диссертации характеризует автора, как квалифицированного специалиста в научном плане.

Значимость полученных результатов для развития отрасли

Согласно результатам работы Усольцевой О.В., установлена реальная частота различных форм поражения печени и желчных протоков у детей с язвенным колитом и болезнью Крона. Исследование подтвердило, что самой распространенной формой аутоиммунной гепатобилиарной патологии при ВЗК у детей является первичный склерозирующий холангит, как в изолированной форме, так и в структуре синдрома перекреста, который чаще всего сочетается с язвенным колитом. Установлены факторы риска развития

гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК: преимущественно правостороннее поражение при тотальной форме язвенного колита, воспалительная форма болезни Крона без поражения верхних отделов и без хирургических осложнений, а также более высокий уровень гамма-глобулинов и IgG в крови.

Большую практическую значимость имеет установленный путем математического анализа cut-off уровня ГГТП в крови – 43 Ед/л, который настораживает в плане возможного развития фиброза печени и требует дальнейшего углубленного исследования. Большое практическое значение имеет также установленная более высокая чувствительность гистологического исследования биоптатов печени, по сравнению с МРХПГ и ТЭП, для ранней диагностики фиброза и цирроза печени, что позволяет рекомендовать применение разработанного автором алгоритма для ранней диагностики фиброза и цирроза печени и проведения биопсии печени при лабораторных признаках холестаза и отсутствии изменений на МРХПГ.

Большую практическую значимость имеет и проведенная автором оценка коллагена IV типа в качестве маркера фиброзирования у детей с сочетанным аутоиммунным поражением печени, желчевыводящих путей и кишечника, которая может быть рекомендована для использования в алгоритме диагностики.

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).

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

Диссертационная работа Усольцевой О.В. выполнена с использованием системного и комплексного подхода. Большой объем исследований, четкий дизайн, совокупность современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, тщательная математическая

обработка данных обеспечили выполнение всех поставленных задач, получение достоверных результатов и обоснованность выводов, они позволили разработать алгоритмы диагностики для практического применения с целью совершенствования диагностики сочетанных форм поражения печени и желчных протоков при ВЗК.

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 и детских гастроэнтерологических отделений стационаров: предложенные диссертантом алгоритмы диагностики могут быть использованы врачами-гастроэнтерологами для своевременной верификации аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с болезнью Крона и язвенным колитом у детей.

Разработанная в ходе исследования математическая модель может быть успешно использованы для прогнозирования развития аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, как в амбулаторном порядке, так и в педиатрических клинических подразделениях медицинских учреждений.

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

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Усольцевой О.В. нет. Вопрос имеет дискуссионный характер.

Вопрос: Следует ли проводить биопсию печени и гистологическое исследование биоптатов у детей с ВЗК при обнаружении характерных для первичного склерозирующего холангита изменений на МРХПГ и лабораторных признаках холестаза и цитолиза или вы рекомендуете ее только при отсутствии изменений на МРХПГ?

Заключение

Диссертационная работа Усольцевой Ольги Владимировны на тему: «Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», выполненная под руководством д.м.н., проф. Потапова А.С. является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации подхода к диагностике сочетанным аутоиммунных форм поражения печени, желчевыводящих путей и

кишечника у детей, что имеет важное теоретическое и практическое значение в педиатрии.

По структуре, актуальности теме, теоретической и практической значимости, научной новизне, полноте изложенных материалов, а также по достоверности полученных результатов, диссертационное исследование полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, 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».

Отзыв на диссертацию Усольцевой Ольги Владимировны на тему: «Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника» обсужден и одобрен на заседании кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России 07.05.2024г., протокол №6.

Подпись Корниенко Е.А.
Подпись сотрудника удостоверяется
13.05.2024 г.
Нач. отдела кадрового делопроизводства СПб ГПМУ
Е.Н. Майорова

д.м.н., профессор кафедры
детских болезней им.
профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО
ФГБОУ ВО «СПбГПМУ»
Минздрава России Елена Александровна Корниенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)

Адрес организации: 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
Адрес электронной почты: spb@gpmu.org
Телефон: +7 (812) 295-06-46; +7 (812) 542-39-83
Сайт: https://gpmu.org/