

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, заведующего отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующего отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» **Суркова Андрея Николаевича** на диссертационную работу Докшукиной Алины Алексеевны «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия; 1.5.7 – Генетика.

Актуальность темы работы

Диссертация Докшукиной Алины Алексеевны посвящена актуальной проблеме педиатрии – ранней диагностике моногенных заболеваний, проявляющихся неонатальным холестазом, который может быть обусловлен разнообразными причинами (хирургическими, инфекционными, эндокринными и др.). Частота неонатального холестаза составляет примерно 1 на 2500 новорожденных. Наиболее часто встречающейся причиной неонатального холестаза является билиарная атрезия (около 40%), раннее выявление которой крайне важно для проведения хирургической коррекции (операции Касаи) в первые три месяца жизни. Однако следует отметить, что клинические и лабораторные признаки билиарной атрезии могут маскировать другие состояния, включая генетические заболевания, для которых операция Касаи может ухудшить прогноз и ускорить прогрессию болезни печени.

Активное исследование и внедрение современных методов секвенирования (NGS) в клиническую практику позволили выявлять новые генетические ассоциации, определять целевые молекулы для потенциальной терапии, ставить ранние диагнозы, что помогает прогнозировать заболевание, корректировать лечение и планировать будущие беременности с учетом риска. Клинические, лабораторные и инструментальные признаки заболеваний с холестазом часто пересекаются, особенно в неонатальном периоде, когда многие состояния (например, желтуха) могут быть интерпретированы как физиологические. В этом контексте ранняя дифференциальная диагностика моногенных заболеваний, проявляющихся неонатальным холестазом, может помочь избежать необоснованных хирургических вмешательств (операция Касаи) и предоставить возможность проведения патогенетической терапии. Именно эти аспекты подчеркивают важность данного исследования.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и достоверны, поскольку автор применил современные и объективные методы для анализа значительного объема исследовательского материала. В работу включено 120 детей с подтвержденными генетическими заболеваниями с неонатальным холестазом. Значительный объем работы проведен с архивными данными, а также диссертантом проводилось непосредственное наблюдение, ведение и обследование пациентов, проспективно включенных в исследование.

Методы исследования являются актуальными и информативными, стоит выделить применение передовых технологий в данной работе, таких как полноэкзомное и полногеномное секвенирование. Данный подход способствовал выявлению генетических вариантов, ассоциированных с этиологией неонатального холестаза. Достоверность научных положений и выводов, представленных в диссертации, подтверждается репрезентативностью выборки, дизайном исследования, комплексным и соответствующим подходом к обследованию пациентов, а также их согласованностью с поставленными целями и задачами работы. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных данных, что подтверждает их правильность и обоснованность.

Научная новизна результатов исследования

Научная новизна представленного исследования заключается в разработке и внедрении оптимизированного алгоритма диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся неонатальным холестазом. Впервые проведен комплексный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных, включающий современные молекулярно-генетические методы, такие как полноэкзомное и полногеномное секвенирование, что позволило выявить новые генетические маркеры и патогенетические механизмы развития неонатального холестаза. Выводы исследования обогащают научные знания о патогенезе и диагностике неонатального холестаза, предоставляя новые данные о частоте и спектре мутаций, ассоциированных с наиболее распространенными синдромами, такими как синдром Алажилля. Рекомендации по оптимизации диагностического алгоритма включают использование многоступенчатого подхода, сочетающего клинические наблюдения, биохимические тесты и молекулярно-генетический анализ, что позволяет повысить точность и скорость диагностики, улучшая прогноз и качество жизни пациентов. Таким образом, данная работа представляет собой значительный вклад в педиатрическую практику, предлагая практические

решения для улучшения диагностики и лечения детей с неонатальным холестазом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В рамках настоящего исследования у детей первых 3 месяцев жизни с клиническими и ультразвуковыми признаками билиарной атрезии определена необходимость проведения обследования, направленного на исключение моногенных заболеваний. Кроме того, автор сформулировала тактику обследования детей с недифференцированным синдромом холестаза в виде ультразвукового исследования органов брюшной полости строго натощак, почек, сердца, исследования слуха, осмотры узких специалистов.

Разработан оптимизированный алгоритм диагностического поиска у детей с подозрением на генетическую этиологию синдрома холестаза на основании сравнительного анализа ключевых клинико-лабораторных и инструментальных показателей, а также результатов оценки эффективности проведенных молекулярно-генетических методов.

Полученные результаты обладают значительным прикладным потенциалом и могут быть применены специалистами в области неонатологии и педиатрии в их практической деятельности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Докшукиной А.А. соответствует паспортам специальностей: 3.1.21. Педиатрия, 1.5.7. Генетика.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Структура и содержание работы

Предложенная для оценки диссертация Докшукиной А.А. написана в классическом стиле построения и состоит из введения, 3 глав, описывающих поочередно данные литературы по проблеме ранней дифференциальной диагностики неонатального холестаза у детей, материалы и методы исследования, собственных результатов и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 135 страницах машинописного текста, список литературы включает 154

источников из них 15 - отечественных и 139 - зарубежных. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 30 таблицами.

В диссертационном тексте корректно оформлены все ссылки и источники, откуда происходят заимствования. Текст написан грамотно, научным стилем, литературным языком и представлен последовательно с убедительной аргументацией и информативным иллюстративным материалом. Автор ясно определил объект и предмет исследования, сформулировал цель и задачи работы. Результаты выполненного исследования, выводы и практические рекомендации тесно связаны с текстом и полностью соответствуют поставленным задачам. Основные положения, предлагаемые к защите аргументированы и отражают суть предложенной гипотезы.

В первой главе представлен обзор литературы, который подробно раскрывает проблему. В разделе рассмотрены представленные в современной литературе данные, выделены спорные и требующие исследований и подробной разработки утверждения. Тщательно проанализировано современное состояние науки по изучению возможных генетических причин и факторов реализации заболевания. Стиль изложения понятен и доступен даже непосвященному в тонкости генетических особенностей заболеваний.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, применяемые в диссертационной работе. Для достижений поставленных целей проведен анализ 188 историй болезней и амбулаторных карт детей с неонатальным холестазом, выборка внушительная и является хорошей базой для получения результатов и формулировки выводов. Методы исследования современные и информативные, в том числе важно использование высокотехнологичных методов исследования. Статистическая обработка полученных результатов выполнена на хорошем уровне и позволяет доверять полученным результатам.

Глава третья, посвященная результатам собственных исследований, состоит из разделов, решающих поставленные в диссертации задачи и заслуживает особого внимания. Материал представляет большой интерес и научную новизну, а также практическую значимость для здравоохранения.

В разделе «Заключение» представлено обсуждение полученных результатов последовательно и касается всех главных направлений реализованного исследования с учетом актуальных научных достижений, что свидетельствует о значимости исследовательского вклада в контексте современного научного развития. Выводы адекватно обобщают проведенную автором работу, полностью освещая поставленную цель и решаемые задачи. Библиографический список составлен согласно требованиям действующего стандарта ГОСТ.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата адекватно представляет основные аспекты диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация представляет собой качественное исследование, выполненное на высоком научном уровне, и заслуживает положительной оценки.

Оптимизация алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний с неонатальным холестазом направлен на адекватное обследование детей, а также на определение целевого молекулярно-генетического метода исследования, что в свою очередь влияет на прогноз и тактику лечения. Это крайне важно в том числе с хирургической точки зрения, так как неоправданное хирургическое вмешательство при моногенных заболеваниях может усугубить состояние пациента и ухудшить прогноз. Совершенно согласен с автором, что данная работа – важнейший шаг в достижении возможности ранней дифференциальной диагностики заболеваний с неонатальным холестазом и открывает широкий диапазон дальнейших исследований и разработок. По оформлению выявлено незначительное количество стилистических неточностей, которые не снижают научной и практической ценности работы.

Вопросы (если есть): нет.

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертации Докшукиной Алины Алексеевны «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности» по специальностям 3.1.21 – Педиатрия; 1.5.7 – Генетика на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, можно сделать вывод, что по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости диссертация является законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение научной задачи – оптимизация ранней дифференциальной диагностики моногенных заболеваний с неонатальным холестазом на основании клинико-лабораторных, ультразвуковых и молекулярно-генетических данных, имеющей существенное значение. По актуальности, научной и практической значимости, объему

проведенных исследований, объему публикаций в рецензируемых изданиях и личному вкладу автора диссертационная работа Докшукиной А.А. соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Докшукина А.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия и 1.5.7 – Генетика.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Сурков Андрей Николаевич

«26» августа 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, заведующего отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующего отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Суркова Андрея Николаевича

заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», доктор медицинских наук



Михайлова Анна Андреевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Адрес: 119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д.2.

Тел.: 8 (499) 246 63 69, E-mail: nrcs@med.ru, сайт: <https://med.ru>

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте

по диссертации Докшукиной Алины Алексеевны на тему: «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности» по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 1.5.7. Генетика на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень (шифр специальности, по которой защищена диссертация) и ученое звание	Основные работы по профилю оппонируемой диссертации в рецензируемых журналах (за последние 5 лет)
Сурков Андрей Николаевич	1981, Российская Федерация	Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинический центр №2 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский	Доктор медицинских наук (шифр 14.01.08 (3.1.21.)– Педиатрия)	<p>1. Особенности течения врожденного фиброза печени (клинический случай) Малето Е.М., Луценко В.В., Сурков А.Н. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. Т. 23. № S5. С. 86-88.</p> <p>2. Наследственные нарушения обмена аминокислот и нарушения цикла образования мочевины: в помощь практическому врачу. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сергиенко Н.С., Дудина А.Н., Карасева М.С., Селимзянова Л.Р., Рачкова А.Ю., Коталевская Ю.Ю., Сурков А.Н. Вопросы современной педиатрии. 2023. Т. 22. № 6. С. 560-571.</p> <p>3. Стеатоз печени как "маска" редких болезней у</p>

		научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заведующий отделением гастроэнтерол огии для детей.	детей Сурков А.Н. Поликлиника. 2023. № 5. С. 42-47. 4. Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот у детей: обзор литературы Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Сурков А.Н. , Смирнова О.Я., Сергиенко Н.С., Овсяник Н.Г., Селимзянова Л.Р. Вопросы современной педиатрии. 2022. Т. 21. № S6. С. 522-528. 5. Дефицит кислой сфингомиелиназы: трудности диагностики и лечения А.Н. Сурков. Поликлиника. 2024. № 2. С. 25-28.
--	--	--	---

Не являюсь членом экспертной комиссии ВАК. Согласен на обработку персональных данных

Заведующий отделением гастроэнтерологии для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»



Сурков Андрей Николаевич

25.06.2024

Подлинность подписи д.м.н.
Суркова А. Н. «заверяю»
Руководитель группы кадров НКЦ № 2
Г.А. Межинская



Подпись

