

## УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии имени  
академика В. И. Кулакова» Минздрава  
России, д.м.н., профессор

Д.Н. Дегтярев



2 марта 2024 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация Докшукиной Алины Алексеевны на тему: «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, выполнена на базе отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Окончила лечебное отделение Факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова в 2017 году. С 2017 года по 2020 год обучалась в клинической ординатуре на кафедре неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, где в настоящее время работает врачом-неонатологом, младшим научным сотрудником. В 2022 году прошла курсы профессиональной переподготовки по программе «Генетика» на базе кафедры медицинской генетики ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. В настоящее время также является врачом-генетиком отделения клинической генетики Институт репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Удостоверение о сдаче кандидатских минимумов выданы в 2023 году по иностранному языку (английский) и истории и философии (медицинские науки) в ФГБОУ ВО «Майкопский Государственный Технологический Университет» и в 2024 году по педиатрии и генетике в ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Научные руководители**

Дегтярева Анна Владимировна – доктор медицинский наук, профессор, заведующая отделом педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова.

Шубина Екатерина – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией анализа геномных данных Института репродуктивной генетики НМИЦ АГиП имени академика В.И. Кулакова.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

## Актуальность исследования

Моногенные заболевания с неонатальным холестазом – это крайне гетерогенная группа с широким диапазоном клинических и лабораторных проявлений. Детальное описание клинико-лабораторных параметров в раннем возрасте у детей с уже подтвержденным генетически диагнозом является крайне актуальным и необходимым шагом к повышению эффективности ранней диагностики. В настоящее время опубликовано мало работ, посвященных сравнению клинико-лабораторных показателей при разных нозологиях с неонатальным холестазом (НХ), а отсутствие унифицированных алгоритмов приводит к несвоевременной диагностике и лечению.

Частота НХ составляет около 1 на 2500 живорождений. Ведущей причиной НХ является билиарная атрезия (35–41%). Существенная доля заболеваний, проявляющихся неонатальным холестазом представлена генетически детерминированными моногенными (около 40%), которых на сегодняшний день описано более 100 форм. Дифференциальная диагностика моногенных заболеваний с НХ имеет исключительное важное значение, поскольку эффективность лечения напрямую зависит от возраста и сроков постановки диагноза.

Стремительное развитие молекулярно-генетических технологий способствовало выявлению новых генетических причин неонатального холестаза, что привело к значительному снижению числа состояний, ранее классифицируемых как идиопатический неонатальный холестаз. Обновляемые генетические панели с набором генов, ответственных или участвующих в развитии НХ дают возможность таргетно и быстро подтвердить предполагаемый диагноз, а совершенствование и удешевление метода NGS (next generation sequencing) позволяет в короткие сроки проводить расширенное исследование ДНК пациентов - полноэкзомное секвенирование ДНК (WES-whole exome sequencing) при

отрицательных или неоднозначных результатах панели. Анализ эффективности молекулярно - генетических методов и их диагностической значимости представляет собой важную и актуальную задачу на пути стандартизации дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся неонатальным холестазом.

С целью оптимизации выбора подтверждающего генетического метода, важным аспектом является систематизация и комплексная оценка рутинных клинико-лабораторных параметров.

Таким образом, ранняя диагностика заболеваний, сопровождающихся неонатальным холестазом является крайне важной и актуальной проблемой, решение которой позволит своевременно ставить диагноз, начинать лечение, улучшить прогноз и определить необходимость дополнительных исследований для пациента и / или его семьи.

**Связь с планом научных работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертационная работа Докшукиной А.А. выполнена в соответствии с основными направлениями программы научных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Конкретное личное участие автора в получении научных результатов.** Автор лично принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель,

задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов. Исследователем проведен ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное исследование согласно намеченному плану обследования и динамического наблюдения за детьми. Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, проспективно включенных в настоящее исследование. Также автор лично определял необходимость проведения того или иного молекулярно-генетического исследования, интерпретировал полученные данные, проводил валидацию результатов.

#### **Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций.**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатами проведенных исследований.

#### **Степень научной новизны**

Полученные результаты полноэкзомного секвенирования с ранее не описанными генетическими вариантами внесены в соответствующие мировые базы с учетом подтвержденной патогенности. Описаны ключевые клинико-лабораторные и инструментальные изменения у детей с моногенными заболеваниями с неонатальным холестазом в первые 3 месяца жизни. Впервые описаны клинические особенности у ребенка с остеоотогепатоэнтеральным синдромом, который ассоциирован с новым генетическим вариантом в гене *UNC45A*.

## **Практическая значимость**

Выявлены ключевые клинико-лабораторные и инструментальные параметры у детей с неонатальным холестазом.

Определена тактика выбора молекулярно-генетических методов при дифференциальном поиске у детей с неонатальным холестазом.

Сформирован алгоритм клинико-лабораторного и инструментального обследования детей с неонатальным холестазом, который позволит проводить оценку необходимых показателей в полном объеме и оптимизировать клиническую информацию для биоинформатического поиска.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм дифференциальной диагностики моногенных заболеваний, сопровождающихся неонатальным холестазом.

Подготовлены методические рекомендации по диагностике и ведению детей с синдромом Алажилля для практикующих врачей.

### **Внедрение полученных результатов исследования в практику**

Результаты научно-исследовательской работы внедрены в клиническую работу отдела педиатрии Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и Медико-генетической консультации, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Перинатального центра БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР».

### **Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах**

Основные положения диссертационной работы А.А. Докшукиной отражены в 5 публикациях, в том числе:

1. Докшукина, А. А. Основные принципы нутритивной поддержки детей раннего возраста с синдромом холестаза / А. В. Дегтярева, А. А. Пучкова, А. А. Докшукина, М. Б. Албегова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10, № 2 (36). – С. 29–37.
2. Докшукина, А. А. Ультразвуковая картина гепатобилиарной системы, почек и сердца у ребенка с синдромом Алажилля (клиническое наблюдение) / Е. А. Филиппова, А. Б. Сугак, А. В. Дегтярева, А. А. Докшукина, М. И. Пыков, М. Б. Албегова, А. А. Пучкова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2021. – Т. 2. – С. 10.
3. Докшукина, А. А. Мараликсибат-альтернатива трансплантации печени у детей с синдромом Алажилля / А. В. Дегтярев, Е. И. Савельева, Е. А., Филиппова, А. А. Докшукина, М. Х. Исаева, В. В. Зубков, М. Б. Албегова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 123–130.
4. Докшукина, А. А. Ранние клинико-лабораторные и инструментальные характеристики синдрома Алажилля / А. В. Дегтярева, А. А. Докшукина, М. С. Готье, Е. А. Филиппова, Е. Л. Туманова, Е. Ю., Захарова, М. Б. Албегова, С. И. Жданова, А. А. Пучкова, М. Х. Исаева, Е. Шубина, Е. А. Гусарова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 27–36.27
5. **Dokshukina A.** Newly described mutations of the *UNC45A* gene in infant with jaundice and pruritus/ A. Degtyareva, A. Dokshukina, E. Filippova, Je. Shubina, E. Tolmacheva, I.Sadelov, M. Albegova, D. Degtyarev // Current Pediatric Reviews. – 2024. – V. 20. – P. 1-8.

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на XIV, XV и XVI Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2021, 2022, 2023); XIV, XV и XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ (2021, 2022, 2023); Шестой и Седьмой Международной научно-практической конференции «NGS в медицинской

генетике 2022», «NGS в медицинской генетике 2024» ; IV Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Орфанные болезни» 2022», Гастронеделе Российской Гастроэнтерологической ассоциации 2023.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Рекомендации диссертации к защите с учётом научной зрелости соискателя**

Диссертационная работа Докшукиной А.А. представляет большой интерес, как в научном плане, так и в практическом здравоохранении.

Положительная оценка диссертации, вытекающая из ее актуальности, достоверности полученных данных, обоснованных выводов и практических рекомендаций позволяют отметить теоретическую и практическую значимость исследования. Докшукина А.А. является исследователем, проявившим при выполнении работы самостоятельность, глубину теоретических знаний, творческий подход к решению поставленных задач. По своим профессиональным и моральным качествам Докшукина А.А. заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук.

Диссертационная работа соответствует специальностям 3.1.21 – педиатрия, 1.5.7 – генетика и полностью соответствует предъявляемым к кандидатским диссертациям требованиям.

Таким образом, диссертационная работа А.А. Докшукиной «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Дегтяревой Анны Владимировны и кандидата биологических наук Шубиной Екатерины, содержащей оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся

профессора Дегтяревой Анны Владимировны и кандидата биологических наук Шубиной Екатерины, содержащей оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся неонатальным холестазом, что имеет существенное значение для педиатрии и клинической генетики.

Диссертационная работа Докшукиной Алины Алексеевны «Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности» рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальностям 3.1.21 – педиатрия, 1.5.7 – генетика.

Заключение принято на заседании апробационной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 21 член ученого совета. Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет (протокол №2 от 29 марта 2024 г.).

Директор института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Зубков Виктор Васильевич

Подпись д.м.н., профессора Зубкова В.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП: им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
к.м.н., доцент



Павлович Станислав Владиславович