

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего отделом клинической физиологии ФГБУ Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва Министерства здравоохранения РФ Василия Михайловича Делягина на диссертацию Дубровиной Галины Михайловны на тему «Клинические и параклинические характеристики детей с синдромом Жильбера», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности педиатрия (14.01.08).

Актуальность проблемы. Синдром Жильбера (болезнь Мойленграхта. Некоторые рассматривают оба состояния как самостоятельные). Этот вид врождённой негемолитической желтухи передаётся аутосомно-доминантно и впервые описан в 1901 г. Жильбером. Заболевание обусловлено нарушением захвата билирубина на сосудистом полюсе гепатоцита и нарушением его транспорта к микросомам эндоплазматического ретикулума гепатоцита. Болеют чаще мужчины. Синдром нередко ассоциируется с генерализованной дисплазией соединительной ткани (особенно часто по типу синдромов Марфана или Элерса-Данлоса). Иногда наблюдается частичное окрашивание носогубного треугольника, ладоней, подмышечных впадин, стоп). Описывают пылающие и пигментные невусы, пигментацию век, астенический синдром (депрессия, неспособность концентрировать внимание, повышенная утомляемость, слабость, плохой сон и т.д.). У 1/2 больных регистрируется скрытый гемолиз (группа риска по холелитиазу!). Одно перечисление проблем (распространённость, неоднозначность клинической картины, вероятность сочетания с другими генетическими синдромами, возможные осложнения) делают выбранную соискательницей проблему актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Большое число обследованных, современные методики обследования и наблюдения в

динамике, математически доказанные показатели и их изменения в процессе вмешательства делают полученные результаты достоверными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Научная новизна. Г.М. Дубровина по результатам своих исследований выявила особенности фенотипа детей с синдромом Жильбера. В частности, превалирование длины тела над показателями массы, что позволяет думать о марфаноидном типе обследованных. Это – перспективное направление для дальнейших клиничко-генетических исследований.

В пользу высказанного предположения свидетельствует и заключение диссертантки о повышенном выделении оксалатов у детей с увеличенной концентрацией билирубина в крови именно у пациентов старше 7 лет. Известно, что оксалурия рассматривается как один из возможных маркёров нестабильности соединительной ткани.

Указанные положения автор активно подтверждает и другими аспектами своего исследования: клиническими находками системной дисплазии соединительной ткани, преобладанием эрозивных процессов в желудочно-кишечном тракте без значимого влияния инфекционного фактора (кампилобактера).

Практическая значимость рецензируемой работы несомненна и вытекает из её научной значимости. Даны рекомендации по особенностям соматотипа детей, который может быть одним из косвенных признаков синдрома Жильбера.

Обоснованы предложения по генетическому обследованию детей с вероятным диагнозом синдром Жильбера и, что очень важно, определено место этого обследования в общем комплексе диагностических вмешательств в данной группе пациентов.

Представлены показания, сроки диспансерного обследования, их направленность и возможные задействованные специалисты.

Полученные Г.М. Дубровиной результаты актуальны для практической медицины.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Сведения о фенотипе детей с синдромом Жильбера, особенно при высоких цифрах билирубинемии, наиболее частый генетический вариант синдрома в изученной популяции, общая клиническая картина и рекомендации по ведению и диспансерному наблюдению таких пациентов расширяют теоретические и практические представления о синдроме.

Разработанный алгоритм оптимальным образом стандартизует деятельность врача.

Диссертация изложена как стандартно оформленный текст. Представленная работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и характеристики материала, результатов собственных исследований и их обсуждения, хотя обсуждение затем вынесено в отдельную часть работы, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Текст диссертации иллюстрирован многочисленными таблицами и рисунками.

Во введении автор кратко представила существующие проблемы в изучении такого варианта семейной доброкачественной гипербилирубинемии как синдром Жильбера, провела анализ основополагающих работ, что позволило логично представить актуальность выбранной темы.

Заявленная цель соответствует названию работы, задачи построены логично и отражают этапы её достижения.

Обзор литературы полный. Анализируются сведения по историческому развитию представления о болезни, патофизиология синдрома, клиническая картина, генетические варианты, лабораторные характеристики, диагностика и дифференциальная диагностика.

Во второй главе представлено описание объекта и методов исследования. Научное исследование выполнено по результатам наблюдения за большой группой: 226 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. Методики

исследования современные. Математическая обработка выполнена на современном уровне.

Подробно представлены собственные результаты. Очень информативно изложены характеристики обследованных. Даны сведения по генетическому полиморфизму. Проанализирован возраст, пол, обмен билирубина в разные возрастные периоды и соотношение его фракций. Изучены антропометрические показатели. Даны сведения о системных изменениях, органной патологии.

В отдельном разделе работы Г.М. Дубровина обсуждает полученные результаты. В этом разделе автор предстаёт не как механический исполнитель, а как вдумчивый исследователь, критически осмысливающий результаты, сопоставляющий их с уже имеющимися в специальной литературе сведениями.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. В дальнейшем результаты научных исследований целесообразно использовать в курсах последипломного образования, в курсах клинической генетики, для широкого круга специалистов.

Диссертация читается с интересом, изложена хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована большим количеством таблиц, графиков, что верифицирует представленные результаты. По теме диссертации опубликованы 12 работ. Материалы диссертации обсуждены на представительных научных форумах.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают из полученных научных результатов и обоснованы.

Результаты научных исследований внедрены в практику.

Замечание: автор использует термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани», хотя в мировой литературе он не принят. Есть объективные критерии синдромальной диагностики (синдром гипермобильности суставов, синдром Марфана и многие другие), которые позволяют объективизировать диагноз и обоснованно говорить о прогнозе и ведении наблюдаемого.

Замечание является дискуссионными, не снижая общей положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертация Дубровиной Галины Михайловны «Клинические и параклинические характеристики детей с синдромом Жильбера», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по совершенствованию оказания медицинской помощи и реабилитации подростков, занимающихся спортом, имеющей существенное значение для педиатрии и реабилитации, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней» утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842(в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), а её автор, Дубровина Галина Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 (педиатрия).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (по специальности «педиатрия», 14.01.08),
профессор, заведующий отделом клинической физиологии,
ФГБУ ННПЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева,
г. Москва, ГСП-7, 117997, ул. Саморы Машела, д. 1
телефон: +7 495 287 65 70
электронная почта: info@fnkc.ru

Василий Михайлович Делягин

Подпись профессора В.М. Делягина заверяю
Учёный секретарь ФГБУ ННПЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева,
г. Москва, ГСП-7, 117997, ул. Саморы Машела, д. 1
телефон: +7 495 287 65 70
электронная почта: info@fnkc.ru

доктор медицинских наук,
профессор



Елена Александровна Спиридонова