

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России



Д.В. Ребриков

18.05.2018

2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Дубровиной Галины Михайловны на тему «Клинические и параклинические характеристики детей с синдромом Жильбера», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия в диссертационный совет Д.208.040.10, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Актуальность темы исследования

Тема диссертационной работы Дубровиной Галины Михайловны, посвященная исследованию проблемы синдрома Жильбера у детей, его клинического и фенотипического полиморфизма, разработке тактики диагностики и наблюдения детей в разные возрастные периоды.

Несмотря на высокую распространенность синдрома Жильбера (СЖ) в европейской популяции, до сих пор фенотип детей с СЖ недостаточно изучен, и ранее комплексно не рассматривался. Некоторые исследователи указывали на связь СЖ с синдромом системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани, оценивали возраст и провоцирующие факторы дебюта заболевания, половой полиморфизм, связь с другими заболеваниями. Однако все работы касались СЖ во

взрослом возрасте. Комплексных работ, оценивающих состояние пациентов, особенности физического развития, исследования зависимости выраженности того или иного признака от степени повышения билирубина в сыворотке крови и генотипа в возрастном аспекте в педиатрической практике в доступной литературе не встречалось.

Таким образом, актуальность выполненной диссертации несомненна, а исходя из вышеизложенного, перспективным направлением являются определение прогностических анамнестических, клинико-лабораторных и генетических критериев формирования и их исходов СЖ и сопутствующей патологии у детей, оптимизация алгоритма обследования и протоколов лечения.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна работы не вызывает сомнения. На основании тщательно проведённого статистического анализа клинико-анамнестических данных и лабораторных методов исследования диссертанту удалось на большом клиническом материале (основная группа - 226 детей в возрасте от 3 до 17 лет) проанализирован фенотип детей с СЖ. Показан более высокий уровень общего и непрямого билирубина, начиная с подросткового возраста, преобладание мужского пола только в группе детей старше 10 лет, значимо более низкие цифры общего и непрямого билирубина у девочек с СЖ, чем у мальчиков. Выявлены особенности массо-ростовых показателей у детей с СЖ: при общем билирубине сыворотки крови более 35 мкмоль/л дети чаще имеют рост выше среднего, массу нормальную или пониженную; при рождении дети с СЖ также имеют особенности внутриутробного развития в виде преобладанием длины тела над массой. Показано, что для мальчиков старше 12 лет с «высоким» билирубином их характерен повышенный уровень гемоглобина. Определены особенности генотипа при манифестации СЖ в детском возрасте: у подростков с общим билирубином более 35 мкмоль/л преобладает мутация в регуляторном

участке гена UGT1A1 – увеличение ТА повторов до 7 в гомозиготном состоянии – у 90% детей.

Современная статистическая обработка материалов, глубокий анализ полученных данных позволил автору решить поставленные задачи, получить новые научно-обоснованные результаты, сделать в основном объективные выводы и практические рекомендации. Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

В процессе научного поиска автором выделено ряд положений, уточняющих представления о диагностике СЖ в разные возрастные периоды в зависимости от пола, уровня билирубинемии. Определены особенности генотипа при манифестации СЖ в детском возрасте. Впервые показано повышение частоты синдрома системной дисплазии соединительной ткани, синдрома вегетативной дисфункции по ваготоническому типу и тревожно-депрессивных расстройств у детей с СЖ. Изучена структура сопутствующей гастроэнтерологической патологии при СЖ: выявлена высокая частота эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, тогда как повышения частоты эрозивно-язвенных процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке не отмечено. Впервые изучена экскреция различных солей с мочой у детей с СЖ. Показано повышенное выделение с мочой оксалатов у детей старше 7 лет при общем билирубине выше 35 мкмоль/л. Не было выявлено значимых различий в частоте холелитиаза и уролитиаза с общей популяцией.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Практическая ценность работы заключается в разработке алгоритма наблюдения за детьми с СЖ в зависимости от возраста и степени повышения сывороточного уровня общего билирубина, что значительно облегчит работу

участкового педиатра в практическом звене здравоохранения. Данный алгоритм может быть широко внедрён в ЛПУ педиатрического профиля страны.

Результаты диссертационной работы Дубровиной Г.М. внедрены в педагогический процесс кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава России и используются в работе отделений гастроэнтерологии и нефрологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Личный вклад автора в проведенное исследование заключается в том, что диссертантом самостоятельно составлен дизайн клинических исследований, проведена координация по взаимодействию лабораторий и отделений лечебно-диагностических учреждений и научно-практических центров. Диссертант принимал непосредственное участие в сборе архивного материала, обследовании больных в клинике. Автором была выполнена статистическая обработка данных и проведён анализ полученных результатов исследования, написана и оформлена в полном объёме диссертационная работа, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

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

Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, проведённых в процессе запланированного клинического ретроспективно-проспективного исследования, на сравнительном многофакторном анализе данных анамнестического, клинического, лабораторного, инструментального обследования. Результаты работы статистически значимы и хорошо иллюстрированы. На основании полученных результатов исследования и их многофакторного анализа соискателем сделаны обоснованные выводы, которые

в полном объеме отражают поставленную цель и сформулированные задачи, и сформулированы практические рекомендации.

Подтверждения опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертации опубликованы 12 научных работ, из них 6 – в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией России.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на основных национальных и ряде международных конгрессах и конференциях.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат включает основные научные положения диссертации, описание полученных результатов исследования с их обсуждением, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных автором по теме диссертации, и полностью соответствует ее содержанию.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение о соответствии диссертационной работы критериям, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертационная работа Дубровиной Галины Михайловны на тему «Клинические и параклинические характеристики детей с синдромом Жильбера» соответствует научной специальности 14.01.08 – педиатрия.

Диссертация является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальной задачи по оптимизации диагностики и наблюдению детей с синдромом Жильбера на основании анализа взаимосвязи клинико-лабораторных и генетических показателей, что имеет существенное значение для педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости и количеству публикаций диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Дубровина Галина Михайловна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. – педиатрия.

Диссертация Дубровиной Г.М. и отзыв на данную работу обсуждены на заседании кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 10 от 19.04.2018 г.

**Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии
им. академика В.А. Таболина педиатрического
факультета ФГБОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор**

**Шумилов
Петр Валентинович**

(117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
8(495) 434-03-29, E-mail: peter_shumilov@mail.ru)

Подпись профессора Шумилова П.В. удостоверяю.

**Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, д.м.н., доцент**



О.Ю. Милушкина

« _____ » _____ 2018 г.