

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, начальника центра воспалительных заболеваний кишечника у детей Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации Потапова Александра Сергеевича на диссертационную работу Гариной Галины Алексеевны на тему «Клиническое значение фекальных маркеров воспаления у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. - Педиатрия.

Актуальность темы исследования

В настоящее время, актуальность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей обусловлена их высокой распространенностью, значительным влиянием на качество жизни пациентов, а также сложностью диагностики и мониторинга заболевания. ВЗК, включающие язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуются хроническим рецидивирующим течением, что требует постоянного наблюдения и своевременной коррекции терапии. У детей эти заболевания особенно актуальны из-за их воздействия на рост, развитие и общее состояние организма, а также высокой вероятности формирования осложнений.

Современная диагностика ВЗК у детей включает клинические, лабораторные и инструментальные методы. Однако эти подходы зачастую являются инвазивными, требуют госпитализации и не всегда позволяют своевременно оценить активность воспаления или предсказать его течение. В связи с этим особую ценность приобретают неинвазивные методы диагностики, в частности фекальные биомаркеры, позволяющие значительно снизить количество инвазивных процедур при мониторинге ВЗК. На сегодняшний день наиболее изученным биомаркером является фекальный кальпротектин (ФК), однако его применение имеет недостатки: малая эффективность при

определении эндоскопической активности при поражении тонкого кишечника у пациентов с БК, невозможность использования для дифференциальной диагностики ЯК от БК и для выявления рецидива при ВЗК; подверженность влиянию внешних факторов.

Важной задачей современной педиатрии является поиск и внедрение в клиническую практику чувствительных, специфичных и безопасных неинвазивных методов оценки активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. В этой связи перспективным является оценка диагностической значимости новых фекальных биомаркеров (М2-пируваткиназы (М2-ПК), кальгранулина (S100A12), остеопротегерина (ОПГ)), использование которых повысит эффективность мониторинга ВЗК у детей. Это позволит своевременно выявлять обострения, оценивать эффективность терапии и прогнозировать возможные осложнения.

Таким образом, исследование информативности новых фекальных биомаркеров воспаления у детей с ВЗК является актуальной научной задачей, направленной на повышение эффективности мониторинга данных заболеваний.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования заключается в установлении пороговых значений изучаемых фекальных биомаркеров (S100A12, М2-пируваткиназа, остеопротегерин) для выявления активности воспалительных заболеваний кишечника у детей, в том числе, эндоскопической и гистологической. Получены данные о различиях диагностической значимости этих маркеров в зависимости от формы ВЗК, что позволяет повысить точность неинвазивной диагностики рецидива заболевания. Установлено, что М2-ПК и ОПГ превосходят кальпротектин по чувствительности и специфичности при выявлении активной фазы язвенного колита (клинической, эндоскопической и гистологической), определение S100A12 показало высокие чувствительность и специфичность при

диагностике эндоскопически активной болезни Крона. Установлено, что совместное использование М2-ПК и S100A12 увеличивает чувствительность определения эндоскопически активного ЯК по сравнению с изолированным определением М2-ПК.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования Гариной Галины Алексеевны обладают теоретическим и практическим потенциалом. В рамках работы установлены диагностически значимые пороговые уровни фекальных биомаркеров для оценки активности язвенного колита и болезни Крона у детей, что может служить альтернативой инвазивным методам диагностики в клинической практике. На основе полученных данных разработаны рекомендации по использованию каждого биомаркера в зависимости от конкретной клинической задачи, включая мониторинг заболевания, оценка ответа на терапию и прогнозирование необходимости эскалации лечения. Определены сроки контрольного измерения уровня М2-ПК - через 10-14 дней после начала терапии, что способствует более эффективной коррекции лечебных мероприятий.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования успешно апробированы и внедрены в практическую деятельность ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан, «Городской детской больницы №1» города Казани. Кроме того, результаты используются в учебном процессе кафедр госпитальной педиатрии, пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, рекомендаций отвечают современным требованиям. Они логично и четко сформулированы в соответствии с поставленной целью, задачами и результатами исследования. Объем исследуемого материала является достаточным и включает 114 детей с ВЗК, из них 85 с ЯК, 29 с БК, а также контрольная группа, состоящая из 30 условно здоровых детей. В работе применен широкий спектр методов диагностики, включающий лабораторные, эндоскопические, морфологическое исследование биоптатов слизистой кишки, а также корректно использованы современные методы статистической обработки полученных данных.

Личный вклад автора подтверждается участием на всех этапах научного исследования: планирование, анализ литературы, сбор материала, его систематизация, статистическая обработка, интерпретация полученных результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту. Результаты работы неоднократно доложены лично автором на конференциях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликована 31 печатная работа, в том числе 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Оценка содержания и оформление диссертации

Диссертация Гариной Г.А. построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы,

включающего в себя 97 источников (10 отечественных, 87 зарубежных). Работа проиллюстрирована 59 таблицами, 24 рисунками. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста. В введении отражены актуальность научной работы, цели, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, практическая и теоретическая значимость.

Первая глава представляет собой хорошо структурированный обзор литературы, который отражает современные представления о роли фекальных биомаркеров при воспалительных заболеваниях кишечника. Определение уровня фекального кальпротектина не позволяет проводить дифференциальную диагностику между язвенным колитом и болезнью Крона, прогнозировать рецидив ВЗК, а также точно определить диагноз при тонкокишечном поражении при БК. Кроме того, данный показатель не обеспечивает адекватной оценки эндоскопической и гистологической эффективности терапии. Существенным недостатком применения ФК является отсутствие унифицированных пороговых значений для определения состояний ремиссии и рецидива. Выявленные недостатки ФК обосновывают необходимость поиска новых фекальных биомаркеров, среди которых были выбраны М2-пируваткиназа (М2-ПК), кальгранулин (S100A12) и остеопротегерин (ОПГ).

Вторая глава посвящена описанию материала и методов исследования и включает схему дизайна исследования, а также критерии включения/невключения. Подробно изложены использованные в работе методики, представлен объем проведенного исследования. Следующие главы диссертации отражают собственные результаты.

В третьей главе представлены основные характеристики исследуемых пациентов, включая ведущие жалобы, а также показатели лабораторных и клинических исследований в зависимости от формы заболевания.

Четвертая глава посвящена сравнительной оценке информативности фекальных биомаркеров - кальпротектина, М2-пируваткиназы, S100A12 и

остеопротегерина в зависимости от клинической, эндоскопической, гистологической и лабораторной активности заболевания. Результаты подтверждают диагностическую ценность данных маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника. Фекальный кальпротектин с высокой точностью отражает клиническую активность ВЗК, но не обладает диагностической ценностью при определении эндоскопической и гистологической активности, что подтверждает недостатки применения данного маркера, описанные в литературном обзоре. Выбранные альтернативные маркеры лишены минусов, характерных для ФК: М2-ПК и ОПГ являются информативными маркерами при оценке клинической, эндоскопической, гистологической активности ЯК; определение уровня S100A12 более специфично при мониторинге БК.

Особое внимание уделяется комплексному применению фекальных биомаркеров: разработаны прогностические модели совместного применения ФК с М2-пируваткиназой, остеопротегерином при оценке клинической активности ЯК; а также фекального кальгранулина и ФК при выявлении эндоскопической активности ЯК.

В пятой главе представлены три клинических случая, демонстрирующие значимость комплексного применения биомаркеров для индивидуализации лечения, оценки степени активности заболевания и прогнозирования терапевтического ответа, что способствует более точному и эффективному ведению пациентов с ВЗК.

В заключении автор сопоставляет полученные результаты по применению фекальных биомаркеров с данными отечественных и зарубежных исследований, подчеркивая их актуальность и перспективы использования в клинической практике.

По результатам работы автором сформулированы 7 выводов, соответствующих поставленным задачам исследования. Практические

рекомендации построены четко и вытекают из полученных результатов диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат хорошо структурирован и полностью отражает основные результаты исследования, оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить более высокую частоту сочетания первичного склерозирующего холангита с БК (6,8%) по сравнению с ЯК (4,7%)?
2. Чем обусловлена высокая доля больных с БК (65,5%), получающих терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты?
3. Возможно ли рассматривать высокий уровень М2-ПК при первичной диагностике в качестве показателя назначения второй линии терапии?

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Гариной Галины Алексеевны «Клиническое значение фекальных маркеров воспаления у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение современной научной задачи по улучшению мониторинга детей с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью применения фекальных биомаркеров.

По актуальности, новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической медицины предоставленная диссертация полностью соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (пункт 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года) в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор Гарина Галина Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. — Педиатрия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.00.09 - Педиатрия), профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

03.09.2025



Потапов Александр Сергеевич

Подпись д.м.н., профессора А.С. Потапова заверяю

Ученый секретарь

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

д.м.н., профессор РАН



И.В. Винярская

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Телефон: +7 (495) 967-14-20, E-mail: director@nczd.ru, Сайт: <https://nczd.ru>