

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федуловой Эльвиры Николаевны на диссертацию 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 современной медицинской практике илеоколоноскопия в сочетании с морфологическим исследованием считается золотым стандартом диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Однако этот метод имеет значительные ограничения, включая высокую стоимость и техническую сложность выполнения. В педиатрии использование илеоколоноскопии для динамического наблюдения за течением заболевания и контроля эндоскопической ремиссии не рекомендуется.

Альтернативный метод, основанный на определении фекального кальпротектина, демонстрирует недостаточную специфичность для ВЗК, поскольку повышение его уровня не всегда коррелирует с результатами эндоскопического и гистологического исследования, особенно при болезни Крона. Кроме того, этот маркер неэффективен для мониторинга результатов терапевтического вмешательства.

Определение фекальных биомаркеров может служить эффективным инструментом для прогнозирования рецидивов, оценки процессов заживления слизистой при лечении и, в некоторых случаях, предсказания ответа на терапию. В настоящее время фекальный кальпротектин обладает низкой

специфичностью для ВЗК и не всегда коррелирует с эндоскопической и морфологической активностью заболевания у детей, особенно при болезни Крона. Таким образом, существует необходимость в поиске неинвазивных, более специфичных и чувствительных маркеров для диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования не вызывает сомнения. На основе комплексного исследования фекальных биомаркеров: кальгранулина (S100A12), M2-пируваткиназы (M2-ПК) и остеопротегерина (ОПГ) впервые установлены пороговые значения для оценки клинической, эндоскопической и гистологической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Полученные данные свидетельствуют о различиях в диагностической значимости этих биомаркеров в зависимости от нозологической формы ВЗК, что позволяет оптимизировать подход к неинвазивному мониторингу заболевания у данной группы пациентов. Уровни M2-ПК ($\geq 92,2$ пг/мл; $\geq 75,8$ пг/мл; $\geq 97,3$ пг/мл) и ОПГ ($\geq 0,49$ нг/мл; $\geq 0,46$ нг/мл; $\geq 0,32$ нг/мл) демонстрируют более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с фекальным кальпротектином (ФК) при выявлении активной фазы язвенного колита (ЯК) (клинической, эндоскопической и гистологической активности). Для S100A12 установлены высокие показатели чувствительности (100%) и специфичности (94,1%) при диагностике эндоскопически активной фазы болезни Крона (БК). Кроме того, одновременное определение M2-ПК и S100A12 значительно повышает чувствительность в прогнозировании эндоскопически активного ЯК по сравнению с изолированным определением M2-ПК.

Практическая значимость исследования

Результаты исследования Гарины Галины Алексеевны имеют значительное теоретическое и практическое значение. Установлены

диагностически значимые пороговые уровни фекальных биомаркеров для оценки активности язвенного колита и болезни Крона у детей, что предоставляет альтернативу инвазивным методам диагностики в клинической практике. Разработаны рекомендации по применению каждого биомаркера в зависимости от клинической задачи, включая оценку активности заболевания, мониторинг терапии и прогнозирование необходимости эскалации лечения. Определены сроки повторного контроля уровня М2-ПК через 10–14 дней после начала терапии, что способствует оптимизации терапевтических подходов.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования были апробированы и внедрены в практическую деятельность отделений ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан, педиатрического отделения №3 «Городской детской больницы №1» города Казани, а также используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций соответствуют современным требованиям. Они четко и логично сформулированы в соответствии с поставленной целью, задачами и результатами исследования. Объем исследуемого материала составляет 114 детей с воспалительными заболеваниями кишечника и является достаточным для достижения целей исследования. Применены современные методы исследования и статистической обработки данных.

Личный вклад автора подтверждается активным участием на всех этапах научного исследования, включая планирование, анализ литературы, сбор и систематизацию данных, статистическую обработку и интерпретацию результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и

положения, выносимые на защиту. Результаты работы были неоднократно представлены на научных конференциях.

Оценка содержания диссертации и оформления работы

Диссертация Гариной Г.А. выполнена в традиционном формате и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы, посвященные результатам собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 97 источников (10 отечественных и 87 зарубежных). Работа проиллюстрирована 59 таблицами и 24 рисунками. Объем диссертации составляет 148 страниц машинописного текста. В введении представлены актуальность научной работы, цели и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, а также научная новизна и практическая и теоретическая значимость. Обзор литературы, приведенный в **первой главе**, имеет понятную и последовательную структуру. В данной главе показаны современные данные о фекальных биомаркерах у детей с ВЗК. Разнообразие используемых тестовых систем препятствует установлению единых пороговых значений для диагностики и мониторинга ВЗК. В связи с этим актуально проведение исследований дополнительных фекальных биомаркеров, способных повысить диагностическую и прогностическую точность существующих методов у педиатрической популяции.

Вторая глава была посвящена материалам и методам исследования, в котором приняло участие 114 пациентов с ВЗК. Большинство пациентов с язвенным колитом находились в активной стадии заболевания, из которых 66% имели минимальную или умеренную активность. Высокая активность отмечена у 10,8% пациентов, что требует повышенного внимания и возможной коррекции терапии. Наиболее распространенной формой заболевания являлся тотальный колит. У больных с болезнью Крона 48,2% имели легкую или среднетяжелую активность, при этом только треть находилась в ремиссии. Наиболее

распространенной локализацией была форма L3 (илеоколит), встреченная у 37,9% пациентов, что свидетельствует о значительном вовлечении как тонкой, так и толстой кишки.

В третьей главе дана клиническая характеристика пациентов. Чаще ВЗК начиналось с абдоминального синдрома и диареи, у примерно половины детей с отсутствовали нарушения стула, у остальных — диарея, в том числе с примесью крови. При болезни Крона статистически значимо чаще выявлялись стоматиты и внекишечные проявления в виде суставных поражений. Сопутствующие заболевания встречались с одинаковой частотой при ЯК и БК.

В четвертой главе проведен анализ показателей фекальных биомаркеров у детей с ВЗК в зависимости от клинической, эндоскопической и гистологической активности. Фекальная М2-ПК продемонстрировала высокую диагностическую эффективность для выявления ВЗК, его уровень статистически значимо повышался при активной стадии ЯК по данным клинических, эндоскопических и гистологических индексов, а также увеличивался с ростом степени активности заболевания. Наиболее высокая чувствительность и специфичность кальгранулина наблюдалась при выявлении эндоскопической активности болезни Крона, что потенциально позволяет раннее обнаружение рецидивов до появления клинических симптомов. Уровень фекального кальгранулина коррелировал с активностью БК по клиническим, эндоскопическим и гистологическим параметрам, что позволяет рекомендовать его как неинвазивный маркер для оценки активности болезни. Уровень ОПГ был выше у пациентов в активной фазе ЯК по сравнению с пациентами в фазе ремиссии.

Пятая глава представлена описанием трех клинических случаев пациентов с ВЗК.

В заключении автор обобщает полученные данные и приводит обсуждение полученных результатов в сравнении с данными международных и

отечественных исследований. На основе результатов сформулировано семь выводов, соответствующих поставленным задачам. Практические рекомендации изложены ясно и основаны на результатах диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, послужили основой для формирования выводов и рекомендаций, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Почему, на Ваш взгляд, чувствительность и специфичность разных фекальных биомаркеров отличается при язвенном колите и болезни Крона?
2. Насколько доступны методики определения фекальных биомаркеров в практической медицине?

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что диссертационное исследование Гариной Галины Алексеевны на тему «Клиническое значение фекальных маркеров воспаления у детей с воспалительными заболеваниями кишечника», выполненное под руководством доктора медицинских наук Камаловой Аэлиты Асхатовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области здравоохранения по совершенствованию диагностики и разработки рекомендаций по ведению детей с ВЗК, что имеет существенное значение для педиатрии.

Сформулированные положения работы обладают новизной и являются актуальными для отечественной педиатрии. Диссертационное исследование Гариной Г.А. 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 Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16 октября 2024 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а Гарина Галина Алексеевна достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. — Педиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, доцент

(3.1.21. Педиатрия)

« 02 » сентября 2025 г.



Федулова Эльвира Николаевна

Подпись заведующей кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук, доцента Федуловой Эльвиры Николаевны заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, кандидат биологических наук




Сорокина Юлия Андреевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» 603000, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
Телефон: +7 831 422-20-00
e-mail: rector@pimunn.net