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 диссертационную работу Ханафиной Марины Алексеевны на тему «Клиническое значение серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия

Актуальность темы исследования

Проблема дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) приобретает особую актуальность в связи с ростом распространённости данной патологии в педиатрической практике. Даже после проведения комплексного обследования у четверти пациентов не удаётся однозначно установить нозологическую принадлежность ВЗК, что обусловлено полиморфизмом клинических проявлений и вариабельностью эндоскопических и морфологических признаков. Это определяет необходимость совершенствования существующих подходов к дифференциальной диагностике язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК).

Не менее значимой задачей, решению которой посвящено диссертационное исследование, является раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного течения ВЗК и потенциальной потребностью в эскалации терапии. Определение прогностических маркеров уже на этапе первичной диагностики может служить основой для индивидуализации лечебной тактики, своевременной интенсификации лечения и снижения риска развития осложнений. Серологические маркеры являются

перспективными инструментами для для совершенствования дифференциальной диагностики и прогнозирования течения ВЗК. Наиболее изученными из них являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Вместе с тем недостаточная чувствительность и ограниченная прогностическая ценность этих маркеров определяют необходимость поиска дополнительных серологических показателей. В этой связи представляет интерес изучение антител к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-GP2), бокаловидным клеткам (GAB), малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (anti-MAA-IgG) и интегрину αvβ6 (anti-αvβ6-IgG). Данные об их диагностической и прогностической ценности остаются неоднозначными и получены преимущественно при обследовании взрослых пациентов. Ограниченность сведений о клинической значимости указанных антител у детей подчёркивает актуальность их изучения в педиатрической практике.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций

В ходе диссертационного исследования Ханафиной М.А. впервые была показана диагностическая ценность изучаемых серологических маркеров и определены их пороговые уровни, показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) в дифференциальной диагностике ЯК и БК: anti-GP2 0,57 нг/мл: Se 55,6%, Sp 91,2%; GAB 123,8 нг/мл: Se 61,1%, Sp 91,2%; anti-MAA-IgG 22,8 нг/мл: Se 61,1%, Sp 88,2%; anti-αvβ6-IgG 39,5 нг/мл: Se 55,6%, Sp 85,3%. На основании дискриминационной способности отдельных маркеров, были составлены прогностические регрессионные модели, включающие в себя комбинации антител, позволяющие с наибольшей точностью дифференцировать ЯК и БК: ASCA-IgA + anti-MAA-IgG + ANCA (Se 83,3%; Sp 100%) и ASCA-IgA + ASCA-IgG + anti-GP2 + ANCA (Se 88,9%; Sp 100%).

В ходе исследования впервые показано клиническое значение каждого из показателей в зависимости от нозологической формы. Высокие уровни anti-αvβ6-IgG обнаруживались у детей с выраженным ректальным кровотечением, абдоминальной болью и умеренной/высокой эндоскопической активностью ЯК по сравнению с минимальной; высокие показатели anti-MAA-IgG в дебюте ЯК у детей были ассоциированы с персистирующей эндоскопической активностью в проспективном наблюдении. Anti-GP2 оказались высокоинформативным маркером БК у детей; его уровни ≥ 14,4 нг/мл определялись при осложнённых формах и ≥ 11,1 нг/мл — при умеренной эндоскопической активности БК.

Впервые показан прогностический потенциал изучаемых антител: показатели anti-MAA-IgG > 45,1 нг/мл при ЯК прогнозировали эскалацию терапии до системных глюкокортикостероидов; при БК уровни anti-GP2 ≥ 10,4 нг/мл ассоциировались с необходимостью назначения генно-инженерной биологической терапии, а показатели ≥ 11,2 нг/мл и ≥ 14,4 нг/мл прогнозировали высокий риск хирургического вмешательства и развития осложнённых форм БК соответственно.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Результаты диссертационного исследования Ханафиной М.А. показывают, что внедрение изучаемых серологических маркеров в диагностический алгоритм существенно повысит точность дифференциальной диагностики ЯК и БК. Автором представлены комбинации антител, обладающие высокой точностью при первичной диагностике ВЗК у детей. Интеграция данных маркеров в клиническую практику поможет заметно оптимизировать раннюю диагностику, что, в свою очередь, улучшит прогноз заболевания и повысит качество жизни пациентов.

В исследовании Ханафиной М.А. показана клинико-диагностическая значимость каждого из изучаемых серологических маркеров. Показано, что оценка определённых антител в дебюте ВЗК позволит прогнозировать осложнённое течение, вероятность хирургического вмешательства и эскалации терапии у данных пациентов.

Предложенный автором алгоритм по применению серологических маркеров в первичной диагностике ВЗК может способствовать персонифицированной стартовой терапии и определению пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность диагностического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан, поликлинического 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 высокая степень достоверности полученных результатов, научная обоснованность выводов и рекомендаций диссертационного исследования Ханафиной М.А. определяются достаточным количеством клинических наблюдений, выбором классических и современных методов исследования, дополняющих друг друга и адекватной статистической обработкой результатов исследования с использованием специализированных программ. Использованные в работе методические подходы соответствуют поставленным целям и задачам.

Личный вклад автора

Личный вклад автора подтверждается активным участием на всех этапах научного исследования, включая планирование, обзор литературы, сбор и систематизацию данных, статистическую обработку и интерпретацию результатов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Результаты диссертационного исследования были неоднократно доложены на научных конференциях всероссийского и международного масштаба.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации представлены 17 научных публикаций, из них 5 — в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Оценка содержания диссертации и оформления работы

Диссертация Ханафиной М.А. выполнена в традиционном научном стиле и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы, посвящённые результатам собственных исследований, описание клинических случаев, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 143 источников (19 отечественных, 124 зарубежных). Работа проиллюстрирована 35 таблицами и 13 рисунками. Объем диссертации составляет 175 страниц машинописного текста. Оформление и структура диссертации соответствуют требованиям ГОСТ 7.0.11-2011.

Во введении представлены актуальность диссертационного исследования, цель и задачи, положения, выносимые на защиту, а также научная новизна и практическая и теоретическая значимость.

Обзор литературы, приведённый в первой главе, изложен ясно и последовательно. В данной главе показаны современные данные о серологических показателях у детей с ВЗК. Представлена полная характеристика применяемых в настоящее время ANCA и ASCA, показаны их недостатки и ограничения, которые обосновывают необходимость изучения дополнительных сывороточных маркеров — anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG и anti-αvβ6-IgG. Приводится подробная характеристика каждого из изучаемых антител, описаны патогенетические механизмы их формирования и перспективы применения данных маркеров в клинической практике у пациентов с ВЗК.

Во второй главе отражены материал и методы проведённого исследования. Подробно описан дизайн научной работы, характеристика пациентов, показаны все специальные методики, использованные в данной работе. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.5.0 (Россия).

В третьей главе дана подробная клиническая характеристика пациентов. Описаны жалобы, данные объективного осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований. В ходе анализа полученных данных были обнаружены статистически значимые различия клинических и лабораторных показателей у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

В четвёртой главе проанализирована клинико-диагностическая ценность ANCA и ASCA у детей с ВЗК. Показатели данных антител были сопоставлены с различными параметрами детей с ЯК и БК в дебюте заболевания. Подчёркнуты недостатки ANCA и ASCA, не позволяющие использовать их в качестве самостоятельного диагностического инструмента. Особую научную ценность представляет подглава с описанием значений ANCA и ASCA в динамике ЯК и БК. Показано, что уровни ANCA и ASCA не меняются значительно с течением заболевания и не зависят от клинической активности - эти данные

подчёркивают актуальность дальнейших исследований для оценки серологических маркеров как инструментов неинвазивного мониторинга активности ВЗК.

В пятой главе приводится сравнительная характеристика anti-GP2, GAB, anti-MAA-IgG и anti-αvβ6-IgG в зависимости от клинических параметров, лабораторной и эндоскопической активности. Особое внимание уделяется прогностической значимости изучаемых антител; выявлено, что показатели отдельных маркеров выше порогового уровня в дебюте заболевания прогнозируют эскалацию терапии и высокую вероятность хирургического вмешательства у детей с ВЗК. Пятая глава завершается демонстрацией разработанного автором алгоритма дифференциальной диагностики ВЗК и выбора терапевтической стратегии на основе сочетаний серологических маркеров.

В шестой главе представлены два клинических наблюдения пациентов с ВЗК, иллюстрирующие возможности использования исследуемых антител в дифференциальной диагностике ЯК и БК, а также в прогнозировании потребности в интенсификации терапии.

В заключении автор обобщает полученные результаты и сопоставляет их с данными отечественной и зарубежной литературы. На основе результатов сформулированы пять последовательных выводов, соответствующих поставленным задачам. Работа завершается практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком литературы и использованными в работе сокращениями.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат всецело соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы, оформлен в соответствии с

требованиями ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В процессе изучения диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Выявили ли Вы в своей работе зависимость уровня изучаемых маркеров от возраста?
2. Была ли смена диагноза у наблюдаемых пациентов, если да, то как вели себя при этом исследуемые маркеры?

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации Ханафиной М.А. нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что диссертационное исследование Ханафиной Марины Алексеевны на тему «Клиническое значение серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия, выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Камаловой Аэлиты Асхатовны, является завершённой квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи в области здравоохранения по улучшению дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей и разработке предикторов эскалации терапии, что имеет существенное значение для педиатрии.

Сформулированные положения работы обладают новизной и являются актуальными для отечественной педиатрии. Диссертационное исследование Ханафиной М.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 № 905 от 18 июля 2026 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Ханафина Марина Алексеевна достойна присуждения ученой 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)
«16» 11 2025 г. Федулова Эльвира Николаевна

Подпись д.м.н. Федуловой Э.Н. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России, Сорокина Юлия Андреевна
кандидат биологических наук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: 603005, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; e-mail: rector@pimunn.ru; телефон: +7 (831) 422-12-54