

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора института
по научной, образовательной
и международной деятельности ГБУЗ МО
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
д.м.н., профессор А.В. Молочков



2014 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Венедиктовой Марии Михайловны на тему: «Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Актуальность проведенного исследования. В настоящее время более чем очевидно, что болезнь Крона имеет повсеместное широкое распространение, многообразие повреждающих факторов, полиморфизм и неспецифичность клинических симптомов, а ее концепция, диагностические и терапевтические критерии продолжают развиваться. В то же время интернисты плохо осведомлены о патоморфозе данной патологии, недооценивают ее последствия, не в полной мере владеют диагностическими алгоритмами, нерационально, как правило, эмпирически проводят лечение. Создавшаяся ситуация вызывает большую тревогу, так как болезнь Крона при отсутствии адекватного лечения считается динамичным процессом, который претерпевая определенную эволюцию, неизменно приводит к трансформации воспаления в фиброзирование с клинической стадией кишечной непроходимости. Поэтому проблемы детальной селективности предложенных терапевтических программ по-прежнему актуальны и стоят наиболее остро у детей и подростков.

Учитывая рецидивирующий характер течения болезни Крона, следует подтвердить целесообразность тщательного мониторинга активности заболевания с помощью клинических, лабораторно-биохимических данных, современных визуальных технологий и гистологических методов исследования. При этом нельзя

выделить один специфический тест, который можно считать критерием постановки диагноза. Только совокупная картина всего диагностического комплекса позволяет своевременно подтвердить высокую активность процесса и более полно подойти к планированию лечебных мероприятий, которые могут занять достаточно длительное время.

Особая роль в выявлении воспалительного процесса при болезни Крона отводится эндоскопическим методам исследования, включающих эзофагогастродуоденоскопию, видеокапсульную эндоскопию, илеоколоноскопию с лестничной биопсией слизистой оболочки. В результате последних технических достижений была создана эндомикроскопическая система, которая позволяет во время традиционной эндоскопии выполнять неограниченное количество оптических биопсий и определять гистологическую структуру слизистой оболочки в режиме реального времени. Методика получила название зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (ЗКЛМ). Однако несмотря на высокую информативность этих методов, клиницисты считают их сложными, трудоемкими, дорогостоящими и инвазивными. В этой ситуации безусловно важным с практической точки зрения имеет смысл применение неинвазивных и недорогих маркеров воспаления, пригодных для скрининговых исследований. Есть данные о том, что методика определения фекального кальпротектина обладает повышенной селективностью идентификации воспалительных изменений в стенке кишки и может быть использована для мониторинга состояния ремиссии или обострения.

Важное медико-социальное значение рассмотренных вопросов мотивирует настоятельную необходимость данной диссертационной работы, основная цель которой направлена на установление взаимосвязи клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности болезни Крона для оптимизации ее диагностики у детей. Прежде всего, следует отметить, что настоящее исследование основано на применении современного протокола и принципах доказательной медицины. Важно подчеркнуть, что разработанная методология представленной работы позволила диссертанту осветить с новых позиций целый ряд вопросов, представляющих несомненный теоретический и практический

интерес для педиатров и установить ряд закономерностей, составляющих новизну исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства. Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук.

Диссертация представляет собой многолетнее, комплексное исследование и наблюдение за 126 больными с болезнью Крона. Дизайн клинических исследований, его объем и глубина, клиническая и статистическая обработка полученных результатов современны, достаточны для аргументации объективных выводов и практических рекомендаций. Обоснованность научных положений и выводов, сделанных автором на основании собственных наблюдений, несомненна – все они строго соответствуют полученным данным. Их научная новизна безусловна.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка активности болезни Крона на основании клинического и эндоскопического индексов активности, гематологических показателей и изменений содержания фекального кальпротектина и статистически доказано несоответствие клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности воспаления при болезни Крона у детей.

Впервые в педиатрии оценка эндоскопической активности заболевания проводилась с использованием двух эндоскопических индексов активности: Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона (SES-CD) и Эндоскопического индекса активности болезни Крона на основании видеокапсульного исследования (CECDAI).

Убедительно показано, что зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия слизистой оболочки толстой кишки позволяет определять наличие воспалительных изменений с чувствительностью 95% и специфичностью 63% по сравнению с традиционным гистологическим исследованием.

Одним из важных результатов работы следует считать созданную оригинальную прогностическую модель определения эндоскопического обострения болезни Крона у детей, включающую показатели клинического индекса активности БК (PCDAI) и уровень фекального кальпротектина.

Практическая значимость работы. Для практических врачей результаты этого исследования имеют важное значение, поскольку еще раз подчеркивают, что болезнь Крона может манифестировать в любом возрасте, включая грудной. Дебют заболевания чаще приходится на ранний школьный возраст (7-12 лет) и сопровождается такими клиническими проявлениями, как боли в животе, диарея, астения и снижение массы тела, что требует комплексного подхода к диагностике болезни Крона.

Данные анализа чувствительности и специфичности фекального кальпротектина и предложенной модели (PCDAI и фекальный кальпротектин) могут быть использованы с высокой диагностической точностью для выявления эндоскопической активности болезни Крона и служить показателем для решения вопроса о проведении эндоскопического исследования. Автору в своей работе удалось успешно решить одну из основных задач исследования: доказать диссоциацию клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности при болезни Крона у детей, что определяет необходимость поиска новых маркеров воспаления.

Практическому здравоохранению предложено активнее использовать зондовую конфокальную лазерную эндомикроскопию, так как данный метод, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет регистрировать состояние слизистой оболочки толстой кишки на всем протяжении с неограниченным количеством гистологических оценок, а также снизить риск осложнений традиционной биопсии.

Внедрение в практику. Диссертация имеет высокий уровень внедрения. Результаты работы, основные научные положения и выводы используются в работе врачей-педиатров гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой и эндоскопического отделения ФГБУ «Научный

центр здоровья детей» РАМН. Основные положения и выводы диссертации опубликованы в печати (26 печатных работ, из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ) и обсуждены на ведущих международных и Российских конгрессах педиатров и гастроэнтерологов.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы. Полученные результаты работы, разработанные технологии в диагностике болезни Крона у детей необходимо более широко внедрять в педиатрическую практику на всех уровнях наблюдения за детьми (поликлиника, стационар, специализированный центр, реабилитационный центр). Эти данные должны быть включены в программы последипломного обучения педиатров, ординаторов, интернов. Их широкое применение позволит своевременно начать профилактику, предупреждая развитие осложнений.

Проведенное Венедиктовой Марией Михайловной оригинальное исследование, несомненно, вносит весомый вклад в клиническую медицину и перспективно в плане дальнейших научных разработок. Автореферат содержит основные положения и результаты работы, принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет. Все указанное позволяет положительно оценить выполненное исследование.

Заключение

Диссертация Венедиктовой Марии Михайловны: «Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей», является законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено новое решение актуальной научной задачи по установлению взаимосвязи клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности воспалительного процесса при болезни Крона у детей, что имеет важное теоретическое и практическое значение для педиатрии и гастроэнтерологии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор - Венедиктова Мария Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Отзыв обсужден на заседании сотрудников педиатрического отделения и кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол № 6 от 4 сентября 2014 года.

Руководитель педиатрического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», профессор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, профессор
129110 г. Москва, ул. Щепкина, 61/2,
moniki@monikiweb.ru

Н.И. Урсова

Подпись д.м.н., профессора Н.И. Урсовой заверяю:
Ученый секретарь ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»,
кандидат медицинских наук



Д.А. Куликов