

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Шумилова Петра Валентиновича
на диссертацию Цветковой Валерии Сергеевны
на тему «Совершенствование неинвазивной диагностики
активности воспалительных заболеваний кишечника у детей»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия**

Актуальность темы исследования

В последние годы среди детей отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), к которым относят: болезнь Крона, язвенный колит, недифференцируемый колит. Приблизительно в 20–30% случаев ВЗК диагностируется в детском или подростковом возрасте. Стоит отметить, что у детей по сравнению со взрослыми отмечается более агрессивное течение и протяженное поражение кишечника, высокая степень активности заболевания с развитием осложнений. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики данной патологии, подбора адекватной терапии и оценке ее эффективности.

В настоящее время при верификации диагноза ВЗК и дальнейшем ведении пациентов с данной патологией основную роль занимают эндоскопические методы диагностики, которые имеют ряд ограничений в педиатрической практике, так как являются инвазивным, требуют применения анестезиологического пособия и госпитализации в стационар. В связи с этим актуальным является поиск достоверных, но при этом неинвазивных маркеров воспалительной активности, которые могут быть использованы как для постановки диагноза, так и для оценки эффективности терапии, определения ремиссии или обострения заболевания.

На основании вышеизложенных данных диссертационная работа Цветковой В.С. на тему «Совершенствование неинвазивной диагностики

активности воспалительных заболеваний кишечника у детей» актуальна и имеет большую практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и результатов исследования

В диссертационной работе Цветковой В.С. на основании анализа данных отечественной и зарубежной литературы четко сформулированы цель и задачи исследования. Задачи соответствуют цели работы – разработка критериев неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей на основании современного автоматизированного клинического анализа крови и исследования копрофильтратов.

Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений, выводов и практических рекомендаций обеспечиваются репрезентативной выборкой (370 детей с ВЗК, 150 пациентов с болезнью Крона и 220 пациентов с язвенным колитом, в возрасте от 5 лет до 17 лет 11 мес.), четким релевантным дизайном исследования (ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое наблюдательное исследование), полной клинической характеристикой больных с применением широкого спектра современных методов обследования в работе, воспроизводимыми специфическими методами исследования. Изложенные в работе положения, выводы и практические рекомендации основываются на результатах, полученных в ходе корректной статистической обработки фактического материала. Выполнен ROC – анализ для определения пороговых значений исследуемых показателей. Для построения математической модели прогнозирования эндоскопической активности заболеваний был использован метод бинарной логистической регрессии. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют поставленным задачам и логически вытекают из полученных результатов.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В диссертационной работе В.С. Цветковой наряду со стандартным комплексом лабораторных показателей впервые проведен комплексный анализ ряда дополнительных лабораторных маркеров диагностики воспалительной активности болезни Крона и язвенного колита у детей в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания, на основании которого установлены наиболее информативные показатели современного автоматизированного клинического анализа крови для оценки активности ВЗК и определены их пороговые значения, с помощью которых можно предположить о наличии эндоскопической активности заболевания у пациента.

Впервые у детей с ВЗК показано, что достижение клинической и эндоскопической ремиссий не сопровождается нормализацией уровня anti-GR2 IgA и IgG антител, секреторного IgA и провоспалительных цитокинов, что отражает иммуноопосредованный генез ВЗК и его хроническое течение.

Также научная новизна и практическая значимость исследования состоит в разработке математических моделей с использованием высокотехнологичных показателей автоматизированного анализа крови и маркеров кишечного воспаления для неинвазивной оценки эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей и разработке алгоритма оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при болезни Крона и язвенном колите у детей. Внедрение данных математических моделей в повседневную практику гастроэнтерологических и педиатрических стационаров, где наблюдаются дети с ВЗК, позволит снизить порой необоснованную частоту применения инвазивных и дорогостоящих эндоскопических методов обследования у детей.

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Федерального государственного автономного учреждения «Национальный

медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, гастроэнтерологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница департамента здравоохранения города Москвы», отделения гастроэнтерологии обособленного структурного подразделения «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Оценка содержания и оформления работы

Диссертационная работа построена по классическому плану: изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, трех глав изложения собственных результатов, клинических примеров, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 40 таблицами, 30 рисунками и 4 клиническими примерами. Список использованной литературы включает 148 источников: 11 отечественных и 137 зарубежных.

Во введении представлены данные, обосновывающие актуальность научной работы, а также цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнение работы

Обзор литературы, приведенный в первой главе, структурирован и отражает современные представления о методах лабораторной и инструментальной диагностики ВЗК, в том числе уделено большое внимание неинвазивным методам диагностики воспалительной активности болезни Крона и язвенного колита у детей.

Вторая глава посвящена методам исследования и включает в себя дизайн исследования, критерии отбора детей для обследования, методы статистической обработки полученных данных.

Исследование одобрено этическим комитетом, выполнено в соответствии с использованием представленного дизайна, обеспечивающего решение поставленной цели и задач.

В третьей и четвертой главе диссертационной работы автором отражены результаты анализа изменения как рутинных, так и ряда дополнительных лабораторных маркеров диагностики воспалительной активности болезни Крона и язвенного колита у детей в зависимости от степени клинической и эндоскопической активности заболевания. На основании полученных данных установлены наиболее информативные показатели современного автоматизированного клинического анализа крови для неинвазивной оценки эндоскопической активности ВЗК, для которых определены пороговые значения («cut-off» point). Установлено, что реактивный тромбоцитоз и структурные изменения тромбоцитов являются информативными маркерами клинической и эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита у детей. В комплексе эритроцитарных показателей наибольшей диагностической ценностью для определения эндоскопической активности у детей с болезнью Крона обладают показатели анизоцитоза эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в ретикулоците, а у детей с язвенным колитом – показатель молодой фракции ретикулоцитов. Нарастание клинической и эндоскопической активности болезни Крона сопровождается усилением гипохромии эритроцитов и ретикулоцитов, что отражает ведущую роль дефицита биодоступного железа. У детей с язвенным колитом проявления гипохромии отмечаются только на стадии умеренной и высокой активности и сочетаются с признаками раздражения эритроидного ростка в виде нарастания ретикулоцитоза и фракции молодых ретикулоцитов, что отражает значительную роль прямой кровопотери.

На основании полученных данных разработаны математические модели с использованием высокотехнологичных показателей автоматизированного анализа крови и маркеров кишечного воспаления для неинвазивной оценки эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей по показателям простой эндоскопической оценки болезни Крона (SES-CD) и эндоскопического индекса тяжести язвенного колита (UCEIS).

В пятой главе отражены основные положения анализа иммунологических показателей активности в копрофильтратах: при сравнении исследуемых иммунологических показателей в копрофильтратах подтверждено, что для оценки воспалительной активности болезни Крона и язвенного колита наиболее информативен уровень anti-GP2 IgG антител. Концентрация провоспалительных цитокинов в копрофильтратах у детей с ВЗК статистически значимо превышала их уровни у здоровых детей с отсутствием даже в стадии ремиссии, что подтверждает иммуноопосредованный генез ВЗК и его хроническое течение.

Главы с результатами собственного исследования диссертанта написаны подробно, разбиты на разделы и содержат соответствующее количество таблиц и рисунков, которые иллюстрируют результаты проведенного исследования.

Шестая глава посвящена описанию клинических примеров, в которых проиллюстрировано применение разработанных математических моделей для прогнозирования эндоскопической активности процесса на основании лабораторных показателей.

В седьмой главе автор суммирует результаты проведенного исследования и проводит их обсуждение в сравнении с данными международных и отечественных работ, что дает основание для формулирования выводов и практических рекомендаций.

Результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, послужили основой для формирования выводов и

практических рекомендаций, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Введение, основные положения, результаты собственных исследований и методология их анализа, а также вывод и практические рекомендации нашли отражение в автореферате, который дает полное представление о работе и соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Основные научные результаты диссертации представлены в 8 печатных работах, из них 3 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 1 статья, индексируемая в базе SCOPUS.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Цветковой Валерии Сергеевны на тему: «Совершенствование неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей», выполненная по руководством доктора медицинских наук, профессора Потапова Александра Сергеевича и при научном консультировании доктора медицинских наук Семикиной Елены Ленидовны, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по оптимизации диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей и неинвазивной оценки их активности, что имеет большое значение для педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Цветкова Валерия Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),
профессор, заведующий кафедрой
госпитальной педиатрии имени
академика В.А. Таболина педиатрического
факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России

Петр Валентинович
Шумилов

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1
Телефон: +7 (495) 434-03-29
Электронная почта: peter_shumilov@mail.ru

Подпись профессора Шумилова П.В. заверяю.

Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
к.м.н., доцент
« 25 » ноября 2021 г.



О.М. Демина

Почтовый адрес учреждения:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru, <https://rsmu.ru/>
Тел. +7 (495) 434-03-29, Факс: +7 (495) 434-61-29