

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.м.н., профессора
КОРНИЕНКО ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА**

**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 диссертации

Диссертация В.С. Цветковой посвящена актуальной проблеме совершенствования диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК): болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК), у детей. Последнее десятилетие ознаменовано драматическим ростом ВЗК во всем мире, особенно в развитых странах. При этом примерно в 25% случаев болезнь начинается в детском возрасте. Важнейшей задачей врача является своевременная и точная диагностика ВЗК, что не всегда возможно на ранних стадиях, особенно у больных БК, в связи с неспецифичностью и размытостью клинической симптоматики у многих больных. Согласно литературным данным, средняя продолжительность болезни до постановки правильного диагноза может колебаться от 3 мес. до 5-10 лет. Задержка с постановкой правильного диагноза сопряжена с утяжелением заболевания, риском развития осложнений, инвалидизацией детей. Вторая важная задача, которая встает перед врачом, осуществляющим ведение пациента с уже установленным диагнозом ВЗК – своевременное выявление обострения заболевания, что, как правило, требует коррекции и усиления терапии, а затем – адекватной оценки ее эффективности. При динамическом наблюдении за пациентом врач, как правило, ориентируется прежде всего на клинические проявления болезни. Для объективизации клинической оценки в педиатрии разработаны количественные шкалы и индексы – например, индекс PCDAI для больных БК и PUCAI для ЯК. Однако они не имеют тесной корреляции с эндоскопическими данными, и тяжесть эндоскопических изменений, как правило, превышает выраженность клинических симптомов. Традиционные лабораторные показатели воспалительной активности, такие как СОЭ, СРБ, тоже далеко не всегда отражают истинную эндоскопическую активность. При этом именно достижение эндоскопической ремиссии, в соответствии с современными рекомендациями, ставится целью терапии ВЗК, так как только в этом случае обеспечивается дальнейшее нормальное развитие ребенка. Для того, чтобы удостовериться в достижении цели и поддержании ремиссии, больной с ВЗК подвергается регулярным эндоскопическим исследованиям, которые сопряжены с повторными госпитализациями, проведением наркоза, сложной для ребенка подготовкой и психологическим стрессом. Поэтому поиск неинвазивных, но надежных, маркеров воспалительной активности, которые были бы доступны, информативны и коррелировали бы не только с

клиническими, но и эндоскопическими данными, были бы способны указывать на ранние признаки развивающегося обострения и служили бы надежными индикаторами достижения ремиссии – это важнейшая задача современной медицины. Поэтому цель, которую поставила в своей работе В.С. Цветкова - разработка критериев неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей на основании современного автоматизированного клинического анализа крови и исследования копрофильтратов, представляется чрезвычайно актуальной.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Диссертационная работа В.С. Цветковой представляет собой ретроспективно-проспективное нерандомизированное неконтролируемое наблюдательное исследование, основанное на большом клиническом материале: включавшее 370 пациентов с БК ($n = 150$) и ЯК ($n = 220$) в возрасте от 5 лет до 17 лет 11 мес., наблюдаемых в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НМИЦ здоровья детей в период с 2018 по 2020 гг. Работа проводилась в соответствии с четким дизайном. Наряду со стандартными методами исследования, которые включали: клинический анализ крови (HGB, WBC, PLT, СОЭ), биохимический анализ крови (СРБ), определение фекального кальпротектина (ФК) в копрофильтратах, а также илеоколоноскопию с оценкой эндоскопических индексов по шкале SES-CD для больных БК и UCEIS для больных ЯК, детям проводились дополнительные лабораторные исследования с помощью проточной гемоцитометрии с оценкой показателей:

- эритроцитарных (RET-He, IRF, LFR);
- тромбоцитарных (MPV, PDW, P-LCR);
- лейкоцитарных (NE-SSC, NE-SFL);

а также определение иммунологических показателей в копрофильтратах:

- анти- GP2 антител (IgG и IgA),
- секреторного IgA,
- про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1, 4, 6, 10, 17A, 17F, 21, 23, 33, TNF α , IFN γ .

Достаточный объем исследования (370 детей с ВЗК) и широкая и многогранная оценка различных лабораторных показателей, которые были сопоставлены автором между собой и с показателями клинической и эндоскопической активности, позволила обнаружить наиболее точные и информативные. Они были рекомендованы автором в качестве важных маркеров воспаления, которые могут служить основанием для дальнейшего направления ребенка на эндоскопию. Автором применены современные методы статистической обработки, бинарной логистической регрессии и математического моделирования, что доказывает достоверность полученных результатов и обоснованность выводов диссертации.

Сформулированные задачи служат достижению поставленной цели. Положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы,

которые представлены в диссертации, подкреплены фактическим материалом и получены в результате обоснованной статистической обработки.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, трех глав изложения собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. В диссертации приведены клинические примеры, которые иллюстрируют правильность выбранного автором подхода.

Обзор литературы, включающий 144 источника: 11 отечественных и 133 зарубежных, и изложенный на 24 страницах машинописного текста, фокусируется на современных классификациях ВЗК, клинических и эндоскопических индексах, отражающих тяжесть БК и ЯК, и описании современных неинвазивных и инструментальных методов оценки воспалительной активности при ВЗК, их особенностях у детей.

Во 2 главе представлен дизайн, подробно описаны методы исследования. Дана характеристика пациентов, они подразделены на две группы в соответствии с установленным диагнозом: БК или ЯК, которые, в свою очередь, разделены на подгруппы в зависимости от установленной клинической или эндоскопической активности. При проведении исследования у всех пациентов было получено информированное согласие от них или их родителей.

В 3 главе описаны результаты сопоставления данных лабораторных исследований с клиническими и эндоскопическими показателями активности воспаления при БК. Клинические данные не отражали в полной мере эндоскопическую активность. Наиболее достоверно коррелировал с ней уровень фекального кальпротектина (ФК). Установлена связь с активностью БК эритроцитарных показателей: MCV, MCH, MCHC, содержания гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He), выраженности тромбоцитоза и снижения тромбоцитарных индексов, в частности – анизоцитоза тромбоцитов (PDW). Показана корреляция функциональной активности нейтрофилов с уровнем ФК и эндоскопическими данными. На основании ROC-анализа установлены наиболее значимые лабораторные показатели активности БК, которые легли в основу создания прогностической модели: ФК, MCH, MCV.

В 4 главе проведена аналогичная оценка лабораторных данных и сопоставление их с клинической и эндоскопической активностью у больных ЯК. Получены сходные результаты с большей значимостью эритроцитарных и тромбоцитарных показателей и несколько меньшей – показателей активности лейкоцитов. Аналогично БК, при ЯК наиболее высокую корреляцию с эндоскопической картиной имел ФК, а также P-LCR, отражающих фракцию крупных тромбоцитов. Именно эти показатели были включены в прогностическую модель ЯК.

В 5 главе проанализированы иммунологические показатели активности в копрофильтратах. Установлено, что при БК и ЯК у детей повышен уровень широкого спектра как про-, так и противовоспалительных цитокинов, как в период обострения, так и в ремиссии. Уровень SIgA также оказался повышенным в обострении и ремиссии независимо от активности ВЗК. Но

автору удалось найти один копрологический показатель, который четко коррелировал с активностью ВЗК – это антитела к GP2, что было подтверждено данными ROC-анализа (AUC=0,86).

В обсуждении автор останавливается на наиболее значимых результатах работы, анализируя поочередно эритроцитарные, тромбоцитарные, лейкоцитарные и копрологические показатели как при БК, так и при ЯК, сравнивает их с литературными данными, рассуждает о механизмах их повышения и клинической значимости. В конце работы В.С. Цветкова предлагает разработанный ею алгоритм оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при БК и ЯК. В построение прогностических моделей вошли только наиболее значимые лабораторные показатели: для БК – ФК, МСН, МСV; для ЯК – ФК и P-LCR. Автором предложены формулы, которые могут быть использованы в клинической ремиссии для расчета риска обострения, при превышении расчетного порогового значения (0,5) показано проведение колоноскопии.

Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, содержит 40 таблицы и 30 рисунка, иллюстрирована 4 клиническими примерами.

Научная новизна и практическая значимость

Работа В.С. Цветковой представляет собой глубокое комплексное исследование большого спектра лабораторных показателей крови и копрофильтратов. Впервые в педиатрической практике проведен тщательный анализ результатов всей совокупности этих показателей при БК и ЯК в зависимости от стадии и тяжести заболевания, впервые проведено сравнение значимости различных показателей, их чувствительности и специфичности в отношении активности воспалительного процесса. Автором рассчитаны пороговые значения, свойственные детям с БК и ЯК, установлены конкретные величины, позволяющие заподозрить активность заболевания еще на доклинической стадии.

В ходе работы впервые установлено, что МСН и МСV среди показателей красной крови в наибольшей степени коррелируют с активностью заболевания при БК, а при ЯК тромбоцитарные показатели распределения, в частности, количество больших тромбоцитов (P-LCR), соответствуют тяжести заболевания.

Автором впервые установлено, что уровень про- и противовоспалительных цитокинов в копрофильтратах остается повышенным при БК и ЯК даже в период ремиссии, что косвенно оправдывает проведение длительной непрерывной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии при ВЗК.

В работе впервые изучен уровень анти- GP2-антител в копрофильтратах у детей с ВЗК и установлено, что они повышены при БК и ЯК, но, в отличие от других иммунологических показателей, достоверно снижаются в ремиссии и коррелируют с активностью обострения. Это позволяет рекомендовать использовать данный показатель, наряду с ФК, для динамической оценки в качестве раннего предиктора обострения ВЗК.

Столь глубокий анализ каждого из лабораторных показателей позволил построить логистические модели и впервые разработать алгоритм оптимизации показаний к проведению эндоскопического исследования при БК и ЯК. Это имеет большое практическое значение, поскольку применение предложенных автором формул с использованием минимума наиболее значимых конкретных показателей позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать начинающееся обострение ещё в доклинической стадии и обоснованно направлять этих больных на эндоскопическое исследование. Такой подход способствует оптимизации динамического наблюдения за пациентами с ВЗК и снижению количества необоснованных поднаркозных инвазивных исследований у детей, нагрузки на стационары и экономических затрат. В то же время, он позволяет своевременно выявить начинающееся обострение и провести соответствующую коррекцию терапии, что в итоге снижает риск развития осложнений и хирургических вмешательств, способствует нормальному развитию и качеству жизни пациентов.

Таким образом, в диссертации В.С. Цветковой на основании глубокого анализа разработаны критерии неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей и оптимизированы подходы к назначению эндоскопического исследования, что может быть внедрено в широкую медицинскую практику.

Работа достаточно апробирована: опубликовано 8 работ, из них 3 в журналах, рецензируемых ВАК, результаты доложены на Российских и международных конференциях.

Вопросы и замечания

1. Установлены ли различия между лабораторными показателями в зависимости от длительности заболевания? Применяемого лечения? Возраста?

Вопросы имеют скорее дискуссионный характер.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Цветковой Валерии Сергеевны на тему: «Совершенствование неинвазивной диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника у детей», является законченным научным квалификационным исследованием, содержащим решение актуальной научной задачи педиатрии – улучшения диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей и оценки их активности, что имеет важное теоретическое и практическое значение для здравоохранения.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842

