

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Федуловой Эльвиры Николаевны на диссертационную работу Щиголевой Анастасии Евгеньевны на тему «Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом у детей: особенности диагностики и лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования Щиголевой Анастасии Евгеньевны не вызывает сомнений, поскольку в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) у детей как в развитых, так и в развивающихся странах. ВЗК являются одной из наиболее актуальных проблем детской гастроэнтерологии, так как ассоциированы со значительным снижением качества жизни детей, а также с риском развития онкологических заболеваний в будущем. В возрасте до 6 лет манифестируют 4-34% случаев ВЗК у детей, но возрастные особенности при очень ранней манифестации изучены недостаточно. Данные о клинической картине, тяжести течения, особенностях эндоскопической и гистологической картины носят разрозненный характер. Отсутствует унифицированный подход к диагностике и терапии ВЗК у детей раннего возраста, а ряд ключевых препаратов, применяемых в лечении ВЗК (аминосалицилаты, препараты биологической терапии) официально разрешен к применению у детей старше 6 лет. Данные об эффективности и безопасности применения биологической терапии у детей в возрасте до 6 лет крайне скудны. Известно, что при очень ранней манифестации заболевания аналогичная ВЗК клиника может наблюдаться и при некоторых первичных иммунодефицитах (ПИД), которые принято называть моногенными

ВЗК-подобными заболеваниями. Однако, неспецифическая клиническая картина может затруднять постановку диагноза и приводить к позднему назначению патогенетической терапии, что ассоциировано с риском неправильного лечения, инвалидизации и смертности из-за осложнений ПИД. Эффективным методом диагностики ПИД является применение панелей таргетного секвенирования, однако эффективность данной методики у детей с очень ранним началом ВЗК изучена недостаточно. Диссертационная работа Щиголовой А.Е. посвящена оптимизации диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом, в том числе моногенных ВЗК-подобных заболеваний и, следовательно, является актуальной для педиатрии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации подтверждается достаточным объемом выборки, актуальностью методов диагностики, применением современных методов статистической обработки результатов. Исследование являлось ретроспективно-проспективным моноцентровым. Группа исследования (дети с началом ВЗК до 6 лет) включала 96 детей с язвенным колитом, 30 детей с болезнью Крона, отдельно была выделена группа детей (9 детей) с моногенным ВЗК-подобным заболеванием, диагностированным в ходе исследования. Группа сравнения (дети с началом ВЗК после 6 лет) включала 128 детей – 97 детей с язвенным колитом и 31 ребенка с болезнью Крона. Обследование включенных в исследование детей наряду с подробным анамнезом, оценкой лабораторных данных (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, сывороточные иммуноглобулины, фекальный кальпротектин), инструментальных методов исследования, включавших эндоскопическое и морфологическое исследование, включало также молекулярно-генетические методы – панель таргетного секвенирования нового поколения (60 детей). Дизайн исследования хорошо продуман и отвечает поставленным целям и задачам. При статистической обработке данных корректно использованы параметрические и непараметрические критерии для оценки полученных данных с применением современных программ (Exel, SPSS). Цель

исследования сформулирована корректно и заключается в оптимизации диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом на основании особенностей течения заболевания и ответа на проводимую терапию. Сделанные исследователем выводы соответствуют поставленным задачам. Четко сформулированные цель и задачи исследования, достаточный объем выборки, большой объем проведенных исследований, и адекватная статистическая обработка данных позволяют утверждать, что полученные положения, выводы и практические рекомендации достоверны и обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из которых 3 статьи опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на российских и международных научно-практических конференциях.

Научная новизна и практическая значимость полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. В диссертационной работе Щиголовой А.Е. показано что среди ВЗК с очень ранним началом преобладает язвенный колит (71,1%), моногенные ВЗК-подобные заболевания составляют 6,7%. В работе показано, что как для язвенного колита, так и для болезни Крона при очень раннем начале характерна низкая активность заболевания. Автором продемонстрировано, что при болезни Крона с очень ранним началом ведущими клиническими симптомами являются кровь в стуле и диарея, как и при язвенном колите, ввиду преимущественно толстокишечной локализации воспалительного процесса что значительно затрудняет дифференциальную диагностику, редко наблюдается илеоцекальная локализация (7%). Продемонстрирован высокий процент гормонозависимых форм как при язвенном колите, так и при болезни Крона с очень ранним началом (60%). Показана безопасность и эффективность применения препаратов биологической терапии у детей до 6 лет (35,7% детей находились в бесстероидной ремиссии через 1 год после начала терапии). Впервые в России показана низкая диагностическая значимость панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» у детей с очень ранним началом ВЗК и определены показания

к ее проведению (отягощенный инфекционный анамнез, гепатоспленомегалия и резистентность к стандартной терапии ВЗК). Автором предложен алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом, позволяющий проводить раннюю диагностику моногенных ВЗК-подобных заболеваний и выбирать оптимальную терапевтическую стратегию у детей с очень ранним началом ВЗК. Полученные в исследовании результаты имеют большую научную и практическую значимость. В работе показана необходимость более широкого применения биологической терапии у детей в возрасте до 6 лет при гормонорезистентности и гормонозависимости. Вышеперечисленное подтверждает значимость исследования Щиголовой А.Е. для практической медицины.

Общая характеристика и содержание работы. Диссертация написана согласно традиционному плану, изложена на 210 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Работа проиллюстрирована 34 рисунками и 27 таблицами. Список литературы содержит 328 источника, из которых 7 отечественных и 321 зарубежный.

Во введении автором четко сформулированы актуальность работы, цель и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы.

Первая глава является обзором литературы по теме диссертации, в котором подробно освещены понятия ВЗК с очень ранним началом, моногенных ВЗК-подобных заболеваний, приведены современные эпидемиологические данные, актуальная информация о генетике ВЗК, подробно раскрыто понятие моногенных ВЗК-подобных заболеваний, описаны особенности ВЗК с очень ранним началом.

Во второй главе, в которой приводятся материалы и методы исследования, дана подробная характеристика детей, включенных в исследование (группа исследования – 135 детей с началом ВЗК до 6 лет и группа сравнения -128 детей с началом ВЗК после 6 лет), описаны методы обследования детей и критерии постановки диагноза и оценки клинической активности заболевания, приведена

характеристика исследуемой генетической панели, описаны методы статистической обработки данных (Excel, SPSS Statistics 23).

В третьей главе приведены результаты собственных исследований, включавшие новые данные:

- В структуре воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом у исследуемой группе преобладает язвенный колит (71,1%), доля болезни Крона составляет 22,2%.
- Моногенные ВЗК-подобные заболевания в исследуемой группе детей с воспалительными заболеваниями кишечника с очень ранним началом не превышают 6,7% и представлены первичными иммунодефицитами. Их специфическими клиническими особенностями являются инфантильная манифестация колита (88,8%), отягощенный инфекционный анамнез (55,5%), гепатоспленомегалия (55,5%). Исключение составляет X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа, который не имеет клинических особенностей.
- Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом характеризуются низкой клинической активностью, которая выявляется при язвенном колите в 71% случаев ($p=0,002$) и при болезни Крона в 57% случаев.
- Для болезни Крона с очень ранним началом характерна изолированная толстокишечная локализация (53%, $p=0,037$) и нестенозирующее и непенетрирующее течение (60% случаев). Ведущими клиническими симптомами являются диарея (67%) и кровь в стуле (63%), в отличие от детей с началом болезни Крона после 6 лет ($p=0,04$).
- Для язвенного колита с очень ранним началом характерно тотальное поражение толстой кишки (84%, $p=0,001$) и развитие анемии (48%, $p=0,01$).
- У детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника часто отмечаются гормонорезистентность и гормонозависимость: при болезни Крона в 29% и 61% случаев, а при язвенном колите - в 6% и 60% случаев соответственно.

- Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α у детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника эффективно и безопасно, что позволяет их использовать у детей до 6 летнего возраста.

Интерес вызывают приведенные клинические случаи моногенных ВЗК-подобных заболеваний из собственных наблюдений автора.

В четвертой главе автор сопоставляет собственные данные с данными литературы. В пятой главе приведен алгоритм диагностики и лечения ВЗК с очень ранним началом. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и логически обоснованы.

В приложении приведена созданная автором таблица, включающая известные на современном этапе моногенные ВЗК-подобные заболевания, описание создания генетической панели и дополнительные клинические примеры.

Диссертант хорошо владеет материалом, демонстрирует эрудицию и способность к глубокому анализу изучаемой проблемы. В работе большое внимание уделено генетике ВЗК, в частности показана возможная связь гена периодической болезни и ВЗК, что открывает возможности для дальнейшего изучения данного аспекта и поиска новых терапевтических мишеней.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК, автореферат отражает суть работы. Диссертация проиллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. В работе встречаются отдельные стилистические ошибки и опечатки, которые не имеют принципиального значения. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В качестве дискуссии хотелось бы узнать мнение автора о частоте встречаемости моногенных ВЗК-подобных заболеваний у детей с манифестацией ВЗК-подобной клиники в возрасте после 6 лет.

Заключение

Диссертационная работа А.Е. Щиголовой «Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом у детей: особенности диагностики и лечения» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под

руководством доктора медицинских наук, профессора Шумилова П.В., содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации медицинской помощи детям с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника, имеющей существенное значение для педиатрии.

Диссертация Щиголевой Анастасии Евгеньевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры госпитальной педиатрии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, доцент

(14.01.08 – Педиатрия)

Федулова Э.Н.

Почтовый адрес: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Тел.: +7(910) 3952485

E-mail: fedulova04@mail.ru

Подпись Э.Н. Федуловой заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Доктор биологических наук

«12» января 2021 г.



Андреева Н.А.