

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Потапова Александра Сергеевича на диссертационную работу Щиголовой  
Анастасии Евгеньевны «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 исследования**

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей определяется неуклонным ростом заболеваемости среди детского населения, тяжелым инвалидизирующим характером патологии, широким спектром клинических проявлений, в т.ч. внекишечной симптоматики. Особенности ВЗК с началом в возрасте до 6 лет начали изучаться сравнительно недавно. Поздняя диагностика и неадекватная терапия ВЗК в детском возрасте может привести к развитию осложнений, в частности к увеличению числа оперативных вмешательств и развитию аденокарциномы кишки в молодом трудоспособном возрасте. Изучение характерных особенностей ВЗК с очень ранним началом и ответа на терапию позволяет выбирать наиболее оптимальную лечебную тактику, в том числе с применением препаратов антицитокиновой терапии, применение которых у детей до 6 лет исследовано недостаточно. Часть пациентов с началом ВЗК-подобной клинической картины в раннем возрасте имеют моногенное ВЗК-подобное заболевание, установление которого возможно с применением молекулярно-генетических методов диагностики. Такой персонафицированный подход к диагностике и лечению ВЗК с очень ранним началом определяет успех терапии.

Диссертация Щиголовой А.Е. посвящена изучению клинических и лабораторно-инструментальных отличий ВЗК с очень ранним началом от ВЗК с манифестацией после 6 лет. Целью работы стала оптимизация диагностики и лечения у детей с очень ранним началом ВЗК на основании ранней диагностики

моногенных ВЗК-подобных заболеваний и ответа на проводимую терапию. В отечественной литературе отсутствуют публикации по теме ВЗК с очень ранним началом, практически отсутствует информация о моногенных ВЗК-подобных заболеваниях, что определяет актуальность и высокую практическую значимость проведенного автором исследования.

### **Научная новизна работы**

В диссертационном исследовании автором получены следующие новые важные данные:

- В структуре ВЗК с очень ранним началом преобладает ЯК (71,1%), доля БК составляет 22,2%. Доля моногенных ВЗК-подобных заболеваний - 6,7%.
- Моногенные ВЗК-подобные заболевания представлены ПИД, наиболее часто встречается X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2-го типа (XLP2).
- Дети с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями, за исключением XLP2, имеютотягощенный инфекционный анамнез с наличием спленомегалии и лимфаденопатии.
- ЯК с очень ранним началом в дебюте в 71% случаев характеризуется низкой активностью.
- Для БК с очень ранним началом характерны диарея (67%) и кровь в стуле (63%), боль в животе наблюдается в 53% случаев.
- Для ЯК с очень ранним началом характерно тотальное поражение толстой кишки (84%), для БК с очень ранним началом характерно изолированное поражение толстой кишки (53%).
- Затруднена дифференциальная диагностика БК и ЯК.
- Применение антицитокиновой у детей в возрасте до 6 лет безопасно и эффективно.
- Рутинное применение панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты» у детей с очень ранним началом ВЗК нецелесообразно.

### **Достоверность и обоснованность полученных результатов**

Научные положения, сформулированные автором в диссертационной работе основаны на анализе большого клинического материала (группа исследования составляла 135 детей, группа сравнения – 128 детей), современных методов обследования, включавших как лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, сывороточные иммуноглобулины, фекальный кальпротектин), инструментальные (гастроскопия, илеоколоноскопия, морфологическое исследование биоптатов слизистой кишки) методы, так и молекулярно-генетическое исследование (60 детей). Обработка полученных результатов проводилась с применением современных статистических методов с использованием пакетов Excel, SPSS Statistics 23. Цель и задачи исследования сформулированы корректно. Достаточный объем выборки, применение актуальных методов обследования и анализа полученных данных позволяют сделать вывод об обоснованности и высокой степени достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций данных в диссертации. Материалы диссертации были доложены на научно-практических конференциях как в России, так и за рубежом. По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, 3 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты, полученные автором в диссертационном исследовании, имеют высокую научную и практическую значимость. В частности, полученная клинико-лабораторная характеристика ВЗК с очень ранним началом способствует сокращению сроков постановки диагноза, а предложенный Щиголовой А.Е. алгоритм диагностики и терапии ВЗК с очень ранним началом позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями, а также оптимизировать подход к лечению ВЗК у детей. Анализ результатов антицитокиновой терапии у детей в возрасте до 6 лет

является основой для более широкого применения препаратов данной группы у детей с очень ранним началом ВЗК.

### **Оценка оформления работы и ее содержания**

Диссертация построена по общепринятому плану, изложена на 210 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения результатов исследования, алгоритма и его описания, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 328 источников, из которых 7 отечественных и 321 зарубежный, приложений. Работа проиллюстрирована 34 рисунками и 27 таблицами, написана хорошим литературным языком и читается в большом интересом.

Во **введении** автором четко сформулированы цель и задачи исследования, показана актуальность выбранной темы исследования.

**Первая глава** является обзором литературы по теме исследования, в котором подробно рассматривается актуальная преимущественно зарубежная литература по теме ВЗК с очень ранним началом, а также литература, посвященная моногенным ВЗК-подобным заболеваниям. Подробно рассматривается генетический аспект патогенеза ВЗК, классификация и характеристика наиболее часто встречающихся моногенных заболеваний, особенности очень раннего начала ВЗК, терапия ВЗК у детей.

**Вторая глава** включает раздел материалы и методы, где даны критерии включения и исключения, подробная характеристика пациентов, включенных в исследование (дети с началом ВЗК до 6 лет – 126 детей, дети с моногенными ВЗК-подобными заболеваниями – 9 детей, группа сравнения – 128 детей с манифестацией ВЗК в возрасте после 6 лет), описаны методы обследования детей, дано описание панели таргетного секвенирования «Первичные иммунодефициты», которая выполнялась 60 детям, включенным проспективно. Также описаны методы статистической обработки данных (Exel, SPSS Statistics 23, MedCalc) с описанием используемых статистических критериев.



**В третьей главе** приведены результаты, полученные в исследовании:

1. В структуре воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом у исследуемой группе преобладает язвенный колит (71,1%), доля болезни Крона составляет 22,2%.
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 Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа, который не имеет клинических особенностей.
3. 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.
4. 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 ( $p=0,04$ ).
5. Для язвенного колита с очень ранним началом характерно тотальное поражение толстой кишки (84%,  $p=0,001$ ) и развитие анемии (48%,  $p=0,01$ ).
6. 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.
7. Применение ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  у детей с очень ранним началом воспалительных заболеваний кишечника эффективно и безопасно, что позволяет их использовать у детей до 6-летнего возраста.

**В четвертой главе** приведено обсуждение полученных результатов в сравнении с данными мировой литературы. Можно сказать, что полученные в

работе данные об особенностях клинической картины ВЗК с очень ранним началом сопоставимы с ранее опубликованными данными.

**В пятой главе** представлен алгоритм диагностики и лечения детей с очень ранним началом ВЗК, который позволяет проводить раннюю диагностику моногенных ВЗК-подобных заболеваний и выбирать оптимальную тактику терапии.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют поставленным цели и задачам, обоснованы и закономерно вытекают из результатов проведенного исследования. В приложении содержится классификация моногенных ВЗК-подобных заболеваний, описание создания генетической панели, дополнительные клинические случаи.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

#### **Вопросы и замечания**

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет.

В качестве дискуссии хотелось бы уточнить мнение автора о необходимости проведения генетического исследования детям с очень ранним началом ВЗК перед радикальным оперативным вмешательством.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Щиголовой Анастасии Евгеньевны «Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом у детей: особенности диагностики и лечения», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Шумилова Петра Валентиновича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей с очень ранней манифестацией, имеющей существенное значение для педиатрии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, содержанию и оформлению работа Щиголовой А.Е. полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (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.), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08-педиатрия.

**Официальный оппонент:**

Главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста  
Федерального государственного автономного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.01.08 – Педиатрия)

А.С.Потапов

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2 , стр. 1

Тел.: +7 (499) 134-15-82

E-mail: potapov@nczd.ru

Подпись А.С. Потапова заверяю

Заместитель директора по научной работе

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,  
доктор медицинских наук



Е.В.Антонова