

УТВЕРЖДАЮ

Директор ГБУЗ Московской области

«НИКИ Детства Министерства

здравоохранения Московской области»,

доктор медицинских наук, профессор

Н.Д. Одинаева



ОТЗЫВ

ведущей организации – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» о значимости диссертационной работы Римской Алены Михайловны на тему «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы

Известно, что воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей, которые включают болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой группу хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующихся прогрессирующим течением, необходимостью длительной противовоспалительной терапии и высоким риском развития осложнений. За последние десятилетия отмечается устойчивый рост заболеваемости ВЗК, особенно в педиатрической практике. В настоящее время целью терапии является достижение клинико-лабораторной, эндоскопической и морфологической ремиссии, а ведение пациентов требует проведение частых инвазивных обследований, в том числе регулярных эндоскопических

исследований с применением анестезиологического обеспечения. Это обуславливает необходимость поиска менее инвазивных маркеров активности ВЗК, которые бы коррелировали с рутинными показателями активности, а также были доступными финансово и просты в определении, для возможности использования в амбулаторных и стационарных условиях. Широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов в педиатрическую практику позволило улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Однако эффективность и выживаемость ГИБТ, переключения одного препарата на другой в детском возрасте остаются малоизученными. Учитывая сложности в диагностике и терапии ВЗК у детей, исследование новых малоинвазивных маркеров, а также особенности применения ГИБТ у детей требуют дальнейшего изучения. В связи с вышеизложенным тема диссертационного исследования Римской Алены Михайловны является своевременной актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Римской А.М. имеет тесную связь с областью отечественной педиатрии, а именно с совершенствованием диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей на основании лабораторных маркеров, что способствует повышению точности оценки активности заболевания и своевременной коррекции терапии ВЗК, что может вести к снижению рисков неблагоприятного исхода заболевания. Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.21. Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна работы заключается в том, что была продемонстрирована значимость индексов системного воспаления и интегральных гематологических индексов в качестве маркеров активности воспалительных

заболеваний кишечника. На основании РОК-анализа, определена прогностическая значимость и пороговые значения нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного, системного иммуновоспалительного индексов и интерлейкина-6, а также их корреляция с классическими лабораторными маркерами воспаления, используемыми в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, фекальный кальпротектин). Были определены значимые предикторы необходимости раннего назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Разработаны алгоритмы ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с включением интегральных гематологических индексов и интерлейкина-6. Научно обоснована новая тактика для предотвращения неблагоприятного исхода воспалительных заболеваний кишечника у детей на основе выявленных математической моделью факторов риска переключения генно-инженерной биологической терапии.

Значимость для науки практики полученных автором результатов

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации Римской А.М. внедрены в практическую работу гастроэнтерологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)» и используются в учебном процессе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01. «Лечебное дело».

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимала участие в выборе направления исследования, осуществляла анализ и обобщение полученных данных. Автором грамотно сформулированы цель и задачи, определены материалы и

методы исследования, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. С участием автора разработан дизайн исследования, определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения. Автором лично осуществлена курация всех пациентов, включая диагностику и лечение заболевания, а также сбор и интерпретация всех лабораторно-инструментальных данных. Проведена оценка полученных результатов, статистический анализ данных, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, оформлены обсуждения, сформированы выводы и практические рекомендации, обсуждение результатов в научных публикациях и их внедрение в практику. Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные положения диссертации возможно применять в практическом здравоохранении. Интегральные гематологические индексы могут быть включены в стандартные алгоритмы мониторинга активности воспалительных заболеваний кишечника у детей для повышения точности оценки активности заболевания и решения вопроса о проведении инвазивных обследований. Использование разработанных алгоритмов и математических моделей для расчета индивидуального риска назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии могут быть полезными для оптимизации терапевтических подходов в лечении детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Настоящие практические рекомендации могут использоваться для оказания специализированной помощи (врачи-гастроэнтерологи, осуществляющие амбулаторный прием и в стационарных условиях).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 иная

публикация по результатам исследования, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 7 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 226 источников, из них 28 отечественных и 198 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 51 рисунком.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, четко сформулированы цель и задачи, отражающие название работы. Автором в лаконичной форме приведены основные характеристики работы.

В обзоре литературы на основании отечественных и зарубежных источников отражены, имеющиеся в литературе данные о клинических проявлениях, особенностях течения, оценке активности воспалительных заболеваний кишечника, в том числе, на основании интегральных гематологических индексов, освещены современные рекомендации по базисной и генно-инженерной биологической терапии у детей, включая особенности назначения и переключения биологических препаратов. Из обзора литературы видна целесообразность исследования автора. Глава написана хорошим литературным языком, читается с интересом. Нареканий не вызывает.

Представлена общая характеристика клинических групп, критерии включения больных в исследование; данные анамнеза, физикального осмотра; лабораторных показателей, включая расчетные индексы: NMR (нейтрофилы/моноциты), LMR (лимфоциты/моноциты), SII (нейтрофилы*тромбоциты/лимфоциты), инструментальных и гистологического обследований.

Следует отметить современный статистический анализ с применением стандартных методов параметрической и непараметрической статистики.

В полном объеме, у всех детей, проанализированы возрастные, гендерные и клинические характеристики пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Были достоверно изучены закономерности динамического изменения серологических, клинических, эндоскопических и морфологических маркеров активности воспалительных заболеваний кишечника в течение года от постановки диагноза.

Проведено сравнение интегральных гематологических индексов с классическими клиническими и лабораторными маркерами активности заболевания, эндоскопическими и морфологическими шкалами. NMR продемонстрировал умеренную положительную корреляцию с СОЭ, СРБ и фекальным кальпротектином, а также оказался умеренным предиктором активности ВЗК, особенно в среднесрочной перспективе (3 месяца). Уровень интерлейкина-6 стал значимым предиктором клинической и эндоскопической активности, а также фактором назначения и переключения ГИБТ. LMR был наиболее информативным для долгосрочного мониторинга клинической активности через год. SII продемонстрировал сильную корреляцию с основными маркерами воспаления: $\rho=0,493$ с СОЭ, $\rho=0,473$ с СРБ, $\rho=0,474$ с фекальным кальпротектином. Был применен метод машинного обучения на основании комбинации классических маркеров активности и лейкоцитарных индексов что позволило спрогнозировать клиническую активность заболевания с точностью 72% и эндоскопическую с точностью 63%, что повышает точность мониторинга активности ВЗК на 15-20% по сравнению с использованием только классических показателей. Проведена оценка эффективности раннего назначения биологической терапии, на фоне которой отмечалось более быстрое снижение активности по всем измеряемым параметрам.

Анализ предикторов назначения биологической терапии показал, что шансы назначения ГИБТ при ЯК были ниже в 2,9 раза по сравнению с БК. Также пациенты, получавшие ГИБТ, характеризовались более старшим возрастом и более длительным стажем заболевания на момент исследования,

стенозирующей и пенетрирующей формами БК, более высокой клинической, эндоскопической и морфологической активностями, сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, артритом суставов конечностей и аксиальным поражением. Были установлены пороговые значения SII и СОЭ, предсказывающие назначение ГИБТ. Математическая модель прогнозирования необходимости назначения ГИБТ, включающая настоящие предикторы, продемонстрировала высокую дискриминационную способность. Переключение генно-инженерной биологической терапии на вторую линию потребовалось 34,1% пациентов, 10,9% – на третью. Предикторами переключения стали более ранний дебют и более длительный стаж заболевания, отягощенный наследственный анамнез, распространенные и пенетрирующая формы болезни Крона, интенсификация первой линии терапии, нарушение режима введения препаратов. В качестве первой линии терапии адалимумаб продемонстрировал значительно лучшие результаты по сравнению с инфликсимабом (медиана выживаемости 52 и 17 месяцев соответственно).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к написанию диссертаций и авторефератов ГОСТ Р7.0.11-2011. Работа написана стилистически грамотно и легко читается. В диссертационной работе использованы современные методы статистической обработки. Выводы в целом отражают цель и задачи. Четко сформулированы практические рекомендации.

Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования в учебных целях

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальностям «Лечебное дело» и «Педиатрия». В настоящее время основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры детских болезней

Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по дисциплине «Педиатрия» по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

Заключение

Таким образом, диссертация Римской Алены Михайловны на тему «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Горелова Александра Васильевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача совершенствования современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с использованием интегральных гематологических индексов и маркеров системного воспаления, серологических и фекальных биомаркеров, а также проанализированы закономерности применения генно-инженерной биологической терапии, что имеет важное значение в педиатрии.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Римская Алена Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедры педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области» доктором медицинских наук, профессором Смолкиным Юрием Соломоновичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры педиатрии ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области», протокол №7 от 20.11.2025г.

Отзыв составил:

Заведующий кафедры педиатрии ГБУЗ МО
«НИКИ детства Министерства здравоохранения
Московской области»,

д.м.н. профессор

Смолкин Юрий Соломонович

Подпись д.м.н., Смолкина Ю.С. «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»,

доктор медицинских наук

Тел.+74986995310

РФ, г. Мытищи,

Ул. Коминтерна, 24А, с.1.



Черкасова Анна Евгеньевна

Министерство здравоохранения Московской области Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» (ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области»). 141009, Московская область, г.о. Мытищи. г. Мытищи, ул. Коминтерна, влд.24А, стр.1
Телефон : 8(498)699-53-00
E-mail : mz_nikid_info@mosreg.ru
Web-сайт : <https://nikid.ru/>