

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, доцент

В.В. Тарасов

20 25 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Римская Алена Михайловна, 1997 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислена в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования — программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.21. Педиатрия. Отчислена из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2168/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2024 года работает в должности врача-гастроэнтеролога в обществе с ограниченной ответственностью «ДОКдети Октябрьское Поле», и с 2025 года в должности врача-гастроэнтеролога в Центре лечения воспалительных заболеваний кишечника и печени в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» - по настоящее время.

Научный руководитель:

Горелов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, принято следующее заключение:

• **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Римской А.М. на тему «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными

заболеваниями кишечника» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на высоком методическом уровне.

Диссертационная работа может быть признана законченным трудом, соответствующим требованиям, предъявляемым Диссертационным Советом и ВАК, и может быть представлена в Диссертационный Совет.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность исследования не вызывает сомнений как с научной, так и с практической точки зрения, поскольку впервые продемонстрирована значимость индексов системного воспаления и интегративных гематологических коэффициентов в качестве маркеров степени тяжести воспалительных заболеваний кишечника. С помощью РОК-анализа и расчета пороговых значений нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного, системного иммуновоспалительного индексов, интерлейкина-6 и маркеров системного воспаления определена их прогностическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника. Определены значимые предикторы назначения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Применено математическое моделирование для определения активности воспалительных заболеваний кишечника с использованием лейкоцитарных индексов, и были определены значимые факторы риска переключения биологической терапии, что позволило научно обосновать новую тактику для предотвращения неблагоприятного исхода.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования и его реализации, постановке задач, обработке полученных данных и научном обосновании результатов. Римская А.М. самостоятельно проводила ретроспективно-проспективный анализ историй болезни детей с болезнью Крона и язвенным колитом (n=193). Автором проведены аналитический и статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях. Диссертация

охватывает основные вопросы поставленных научных задач, что подтверждается наличием предложенных новых методов использования лейкоцитарных индексов интерлейкина-6 в качестве прогностических маркеров при мониторинге пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, определенными значимыми факторами риска переключения биологической терапии, предложенными автором алгоритмами оптимизации наблюдения за заболеванием, а также назначением биологической терапии.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на достаточном объеме исследований. Ретроспективно-проспективно были проанализированы истории болезней 193 пациентов от 3 до 17 лет, наблюдавшихся в период с 2018 по 2024 г. с диагнозом болезнь Крона или язвенный колит. У 143 пациентов были получены данные с момента постановки диагноза, в течение 1-го года наблюдения в 4-х контрольных точках (0 недель, 2 недели, 3 месяца, 1 год), что позволило определить эффективность изучаемых маркеров активности воспалительных заболеваний кишечника, в том числе изучаемые лейкоцитарные индексы, а также оценить динамику заболевания в зависимости от применения различных протоколов терапии. У 46 пациентов был исследован уровень интерлейкина-6 для определения его корреляции с классическими маркерами активности, чувствительности и эффективности в качестве маркера активности заболевания. В результате сравнения пациентов, которым в течение наблюдения была назначена биологическая терапия (n=91), и бионаивных пациентов (n=102), были выявлены фенотипические и клинико-лабораторные предикторы назначения биологической терапии. Предикторы переключения биологических препаратов и особенности выживаемости биологической терапии были проанализированы в группе назначения биологической терапии (n=91).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, распределение которых соответствовало

нормальному распределению, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение количественных показателей выполнялось при помощи t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни, критерия Краскела – Уоллиса, критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Мера эффекта рассчитывалась как отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Анализ корреляционной связи проводился с помощью коэффициентов хи-квадрат Пирсона, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связи между категориальными показателями оценивалась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые продемонстрирована значимость индексов системного воспаления и интегральных гематологических индексов в качестве маркеров степени тяжести воспалительных заболеваний кишечника.

Впервые, 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 маркерами, используемыми в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (скорость оседания эритроцитов, с-реактивный белок, фекальный кальпротектин).

Впервые определены значимые предикторы необходимости назначения генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

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.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Изучены основные демографические, фенотипические и клинко-лабораторные характеристики пациентов с ВЗК в зависимости от применяемых современных протоколов ведения с включением препаратов генно-инженерной биологической терапии и без них, в течении года от дебюта заболевания. На основании полученных данных была создана база данных, которая может стать основой для создания федерального регистра ВЗК у детей.

Исследование продемонстрировало высокую информативность нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного и системного иммуновоспалительного индексов в оценке активности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Что позволило оптимизировать алгоритмы ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Показана высокая прогностическая значимость и интерлейкина-6, как предиктора назначения и переключения генно-инженерной биологической терапии. На основании полученных результатов разработаны рекомендации для

практикующих специалистов по использованию интерлейкина-6 в сложных клинических ситуациях.

Применение разработанной модели машинного обучения, основанной на анализе совокупности лабораторных характеристик позволяет прогнозировать эндоскопическую и морфологическую активность заболевания и позволяет снизить частоту инвазивных процедур, повысить эффективность терапии и улучшить долгосрочный прогноз заболевания.

На основании математического моделирования были определены клинко-лабораторные предикторы назначения и переключения биологической терапии. Полученные данные создают возможности для персонализации ведения пациентов и своевременной коррекции лечения.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ автора состоит в том, что продемонстрирована значимость индексов системного воспаления и интегративных гематологических коэффициентов в качестве маркеров степени тяжести воспалительных заболеваний кишечника. Определены пороговые значения нейтрофильно-моноцитарного, лимфоцитарно-моноцитарного, системного иммуновоспалительного индексов и интерлейкина-6 и определена их прогностическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. На основании математического моделирования были определены значимые предикторы для прогнозирования назначения и переключения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника в педиатрической практике, что позволило научно обосновать коррекцию терапевтической тактики для предотвращения неблагоприятного исхода.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс гастроэнтерологического отделения Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 619 от 14.04.2025.

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены также в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. И.М. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Педиатрия» по направлению подготовки 31.05.01. Лечебное дело. Акт № 631 от 14.04.2025.

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника» (исполнитель – Римская Алена Михайловна), выписка из протокола № 03-23 заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 16.02.2023.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация соответствует Паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, а именно пункту 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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.

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу Scopus:

1) Особенности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника в педиатрической практике. / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, И. С. Самолыго, Е. В. Борисова, А. В. Горелов, А. А. Шавров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025. – Т. 70. – № 2. – С. 59-69.

2) Спектр и особенности внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей на этапе дебюта заболевания: ретроспективное одноцентровое исследование. / И. С. Самолыго, М. А. Манина, Е. В. Борисова, Е. А. Яблокова, Ю. Л. Осовецкая, А. М. Римская, Е. С. Жолобова, С. И. Эрдес // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – № 2. – С. 40–46.

3) Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. / Е. А. Яблокова, А. К. Джабарова, М. М. Лохматов, А. В. Горелов, С. Б. Крутихина, М. И. Ерохина, Е. В. Чибрина, А. М. Римская, А. И. Хавкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 1 (209). – С. 165-177.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Клинический случай язвенного колита, осложненного стенозом прямой кишки, у ребенка 14 лет. / А. М. Римская, И. С. Самолыго, Ю. К. Лим, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2025. – № 1. – С. 96-100.

Свидетельства о государственной регистрации объектов интеллектуальной собственности:

1) Свидетельство о регистрации базы данных № 2025621211 Российская Федерация. База данных пациентов от 0 до 17 лет с воспалительными заболеваниями кишечника, наблюдаемых в клинике детских болезней сеченовского центра материнства и детства с 2013 по 2024 годы: № 2025620783:

заявл. 12.03.2025: опубл. 17.03.2025 / Эрдес С. И., Яблокова Е. А., Самолыго И. С., Римская А. М., Сичинава И. В., Борисова Е. В., Шавров А. А., Ибрагимов С. И., Тертычный А. С., Демура Т. А., Руденко Е. Е., Пачуашвили Н. В., Стрибуль П. А., Грибова Э. П. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 3.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Римская, А. М. Применение генно-инженерной биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов // Текст: непосредственный // Сборник материалов «X Юбилейный конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» и II Съезд детских хирургов Центральной Азии». Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – Бишкек, 2023. – С. 100.

2) Римская, А. М. Сложности дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона у ребёнка 14 лет / А. М. Римская, Е. А. Яблокова // Текст: непосредственный // Сборник материалов четвёртой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием Четвёртого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» / Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26. – № S2. – С. 71-72.

3) Римская, А. М. Современные протоколы лечения воспалительных заболеваний кишечника в реальной клинической практике / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов, Е. В. Борисова // Текст: непосредственный // Сборник материалов международной XVIII научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Посвященная 191-летию со дня рождения основателя учреждения кафедры и клиники детских болезней в Московском императорском университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича / под редакцией Н.А. Геппе. – Москва, 2023. – С. 36.

4) Римская, А. М. Опыт применения генно-инженерной биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов, Е. В. Борисова // Текст: непосредственный // Сборник материалов международной XIX научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» / под ред. Н. А. Геппе. – Москва, 2024. – С. 21.

5) Римская, А. М. Дебют воспалительных заболеваний кишечника у детей: особенности течения в клинической практике / А. М. Римская, И. С. Самолыго, Е. А. Яблокова, С. И. Эрдес // Текст: непосредственный // Сборник материалов международной XIX научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» / под ред. Н. А. Геппе – Москва, 2024 – С. 15.

6) Римская, А. М. Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника на фоне разных протоколов лечения / А. М. Римская, Е. А. Яблокова, А. В. Горелов, Е. В. Борисова // Текст: непосредственный // Сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых учёных Пятого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» / Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № S2. – С. 55-56.

7) Римская, А. М. Особенности дебюта воспалительных заболеваний кишечника у детей / А. М. Римская, И. С. Самолыго // Текст: непосредственный // Сборник материалов научно-практической конференции студентов и молодых учёных Пятого Всероссийского педиатрического форума студентов и молодых учёных с международным участием «Виртуоз педиатрии» / Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 27. – № S2. – С. 59-60.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Римская А. М., Крикун В. С., Сичинава И. В., Яблокова Е. А., Крутихина С. Б. Сложности дифференциального диагноза язвенного колита и болезни Крона у детей // XVII Научно-практическая конференция с

международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 25.11.2022.

2) Римская А. М., Яблокова Е. А., Горелов А. В. Сложности дифференциального диагноза язвенного колита и болезни Крона у ребенка 14 лет // Научно-практическая конференция четвертого Всероссийского форума студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии». – Москва, 15.05.2023.

3) Римская А. М., Яблокова Е. А., Горелов А. В. Сложности дифференциального диагноза язвенного колита и болезни Крона у девочки 14 лет // Научно-практическая конференция «Храним традиции и развиваем технологии», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Тюрина. – Москва, 17.05.2023.

4) Римская А. М., Горелов А. В., Яблокова Е. А., Крутихина С. Б. Критерии активности воспалительных заболеваний кишечника у детей в современных протоколах лечения // Международная XVIII Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященная 191-летию со дня рождения основателя учреждения кафедры и клиники детских болезней в Московском императорском университете, профессора Н.А. Тольского. – Москва, 24.11.2023.

5) Римская А. М., Горелов А. В., Яблокова Е. А., Борисова Е. В. Клиническая оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Научно-практическая конференция в рамках пятого всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии». – Москва, 20.05.2024.

6) Римская А. М., Горелов А. В., Яблокова Е. А., Борисова Е. В. Контроль активности воспалительных заболеваний кишечника у детей в современных протоколах терапии // Международная XIX Научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному». – Москва, 22.11.2024.

7) Римская А. М. Перспективы мониторинга и терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей // Научно-практическая конференция «10 лет работы Центра детской гастроэнтерологии Морозовской ДГКБ». – Москва, 14.02.2025.

8) Римская А. М., Горелов А. В. Лейкоцитарные индексы, как критерий активности воспалительных заболеваний кишечника у детей // Научно-практическая конференция в рамках шестого всероссийского педиатрического форума студентов и молодых ученых с международным участием «Виртуоз педиатрии». – Москва, 20.05.2025.

9) Римская А. М., Яблокова Е. А., Сичинава И. В., Горелов А. В. Контроль активности воспалительных заболеваний кишечника, клинические возможности // Научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика Л.А. Исаевой «Храним традиции и развиваем технологии». – Москва, 21.05.2025.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Римской Алены Михайловны «Клинико-лабораторная оценка современных протоколов ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Заключение принято на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 32 чел.

Результаты голосования: «за» – 32 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 20.05.2025.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой
детских болезней Клинического института
детского здоровья им. Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Н. А. Геппе