ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующего отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи Строковой Татьяны Викторовны на диссертационную работу Комаровой Алины Дмитриевны «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы диссертации

Несмотря на орфанный статус, болезнь Вильсона-Коновалова относится к числу наиболее распространенных наследственных нарушений обмена веществ, сопровождающихся хроническим поражением печени, и является одной из немногих болезней, при которых своевременная диагностика и раннее начало терапии позволяют предотвратить развитие необратимых изменений и существенно улучшить прогноз заболевания.

Наряду с достигнутым в последние десятилетия прогрессом в изучении болезни Вильсона-Коновалова, одной из самых сложных задач остается диагностика заболевания у детей. Это обусловлено, с одной стороны, неспецифичностью клинической симптоматики, ограничивающейся преимущественно изолированными печеночными проявлениями при отсутствии характерных неврологических и офтальмологических симптомов, а с другой - ограниченной чувствительностью лабораторных методов оценки нарушений медного обмена. В совокупности указанные факторы существенно снижают диагностическую ценность наиболее распространенной в практической медицине Лейпцигской балльной шкалы при ее применении у пациентов детского возраста.

В этой связи ключевая роль в диагностике отводится молекулярно-генетическому исследованию гена *ATPTB*, которое служит не только методом окончательной верификации диагноза, но и инструментом доклинического выявления заболевания, семейного скрининга и изучения генотип-фенотипических корреляций. Вместе с тем, подавляющее большинство работ, посвященных анализу генетической структуры БВК и ее влиянию на клиническое течение, выполнено на взрослых зарубежных когортах, что ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на детскую популяцию. Возрастные особенности манифестации и течения заболевания, спектр вариантов гена *ATPTB* и их роль в формировании фенотипа у детей требуют отдельного изучения.

В современной гепатологии одним из приоритетных направлений является поиск неинвазивных биомаркеров фиброзирования печени. Среди потенциальных кандидатов рассматриваются цитокины, опосредующие активацию звёздчатых клеток, однако при наследственных болезнях обмена, в том числе при БВК, их роль в прогрессировании фиброза остается неизученной. Имеющиеся в литературе сведения единичны и не позволяют сделать однозначных выводов об их диагностической и прогностической ценности, особенно у детей.

Таким образом, проведенное Комаровой А.Д. диссертационное исследование, посвященное комплексной оценке клинико-лабораторных проявлений, генетической структуры заболевания, а также процессам фиброзирования, отличается актуальностью и вносит существенный вклад в развитие педиатрической практики. Полученные автором результаты позволят оптимизировать и персонализировать тактику диагностики и мониторинга пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова, улучшив прогноз и исход заболевания.

Научная новизна результатов исследования

В настоящей работе впервые в отечественной педиатрической практике на валидной по объёму выборке, включающей 104 пациента с БВК, определены особенности клинического течения заболевания, информативность различных методов диагностики, выявлены факторы, влияющие на них, проведена сравнительная информативность различных балльных шкал диагностики без учета молекулярно-генетического исследования. Установлен спектр и относительные частоты вариантов в гене *ATP7B* у детей, выявлены ранее не описанные нуклеотидные варианты. Предложен и обоснован алгоритм молекулярно-генетической диагностики: на первом этапе выполняется секвенирование по Сэнгеру экзонов 8, 13-16 гена *ATP7B*; при отрицательном результате используется высокопроизводительное секвенирование. Выявлена взаимосвязь между генотипом, возрастом манифестации заболевания и уровнем церулоплазмина. Определены концентрации иммунных сывороточных маркеров фиброзирования (TGF-B, PDGF-BB, CTGF, VEGF) у пациентов с БВК и их взаимосвязь с прогрессированием фиброза печени.

Достоверность, степень обоснованности научных положений и результатов работы

Обоснованность полученных результатов подтверждается репрезентативным объёмом выборки, корректно сформированными группами, а также применением комплекса современных высокоинформативных диагностических методов. Исследование включало как ретроспективный анализ медицинской документации, так и проспективную часть с проведением молекулярно-генетического исследования (секвенирование гена *ATP7B*), где использованы современные методы генетической диагностики и биоинформатической обработки данных с применением актуальных критериев патогенности, а также оценкой сывороточных маркёров фиброзирования с помощью метода иммуноферментного анализа. Обработка и интерпретация полученных данных проведены с использованием современных статистических методов анализа. Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, закономерно следуют из результатов исследования и статистически обоснованы.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты диссертационной работы Комаровой А.Д. вносят существенный вклад в современное понимание болезни Вильсона-Коновалова у детей, расширяя представления о генетической структуре заболевания, её влиянии на клиническое течение и диагностику, а также о роли профибротических цитокинов (TGF-B, PDGF, CTGF, VEGF) в процессе фиброзирования печени при БВК. Полученные данные легли в основу разработки практических подходов к клинической и молекулярно-генетической диагностике БВК у детей и позволили

обосновать использование TGF-B в качестве перспективного неинвазивного биомаркера для оценки эффективности терапии.

Автором разработаны практические рекомендации по применению результатов диссертационного исследования, основные рекомендации работы внедрены в лечебный процесс ряда медицинских учреждений.

Оценка содержания и оформления работы

Диссертация написана в классическом стиле, хорошим литературным языком, изложена на 139 страницах машинопечатного текста, иллюстрирована достаточным количеством рисунков и таблиц, облегчающих восприятие материала, содержит 2 клинических примера.

Введение содержит обоснование актуальности, формулировку цели и задач, положения, выносимые на защиту, а также сведения о научной новизне, практической и теоретической значимости и личном вкладе автора.

Обзор литературы полностью отражает актуальность и проблемы диагностики БВК у детей, подробно описаны современные аспекты клинического течения и генетического профиля заболевания, в полном объеме описаны подходы к неинвазивной диагностике фиброза, представлено патогенетическое обоснование необходимости изучения цитокинов в процессе фиброзирования печени.

В разделе материалы и методы подробно описана методологическая база исследования.

В трех главах собственных результатов подробно охарактеризована клиническая картина БВК у детей, определены роль возраста в формировании фенотипа, определена информативность методов диагностики заболевания, выявлены факторы, влияющие на нее, установлена диагностическая эффективность двух балльных шкал без учета молекулярно-генетического исследования. Описан спектр вариантов гена *ATP7B*, на основе которого разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики, установлены взаимосвязи между генотипом и клиническими проявлениями (возрастом дебюта, тяжестью поражения печени, уровнем церулоплазмина). Изучена динамика изменений концентраций профибротических цитокинов, обоснована перспективность использования в качестве неинвазивных маркеров фиброзирования.

В «Заключении» результаты исследования обобщены и сопоставленным с данными зарубежной и отечественной литературы. На основании полученных результатов были сформулированы выводы и практические рекомендации, соответствующие поставленной цели и задачам.

Оформление работы соответствует требованиям, предъявляемым диссертационным исследованиям. По результатам исследования Комаровой А.Д. опубликовано 18 работ, 5 из которых в журналах, входящих в «Перечень ВАК». Результаты апробированы на ряде всероссийских и международных конференциях.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова» нет. При ознакомлении с диссертационной работой возникли следующие вопросы, требующие обсуждения:

1. Считаете ли вы целесообразным внедрение в клиническую практику возрастных пороговых значений суточной экскреции меди с мочой?

2. Может ли концентрация церулоплазмина служить косвенным предиктором генотипа и помогать в выборе оптимального алгоритма дальнейшего обследования?

Заключение

Диссертационная работа Комаровой Алины Дмитриевны «Клинико-Диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Потапова Александра Сергеевича и доктора биологических наук, доцента Савостьянова Кирилла Викторовича является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи в области педиатрии и медицинской генетики по совершенствованию клинической и молекулярно-генетической диагностики болезни Вильсона- Коновалова у детей, установлению новых подходов к неинвазивному мониторингу фиброза печени в рамках контроля эффективности терапии.

Диссертационная работа Комаровой А.Д. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Комарова Алина Дмитриевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.00.09.), профессор РАН
Заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

Строкова Т.В.

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Строковой Татьяны Викторовны заверяю

Ученый секретарь ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии», к.м.н.
Денисова Наталья Николаевна

«16» 09 2026г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д.2/14
Телефон: +7(495) 698-53-46
Электронная почта: mailbox@ion.ru