ОТЗЫВ

на автореферат диссертации 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.

Проблема ранней диагностики остаётся одной из наиболее сложных при болезни Вильсона–Коновалова (БВК) у детей. Заболевание относится к числу немногих наследственных патологий, где терапевтический успех напрямую зависит от времени начала лечения, однако распознать его на ранних стадиях у ребёнка крайне затруднительно. Клинические проявления скудны и неспецифичны, а лабораторные тесты и существующие диагностические алгоритмы, разработанные преимущественно на взрослых пациентах, часто малоинформативны. Молекулярно-генетическое тестирование остается единственным методом, позволяющим подтвердить диагноз до манифестации клинических симптомов, а также создаёт основу для исследования генотип-фенотипических ассоциаций, определяющих прогноз и тактику ведения пациента. В отечественной педиатрической практике сведения о спектре вариантов гена *ATP7B* и взаимосвязях генотипа и фенотипа на сегодняшний день отсутствуют. Одним из ключевых факторов, определяющих долгосрочный прогноз при БВК, является прогрессирование фиброза печени, в связи с чем активно ведётся поиск неинвазивных биомаркеров его оценки. Однако роль профибротических цитокинов в качестве маркеров фиброза печени при наследственных нарушениях обмена, в том числе у детей с БВК, практически не изучена. Представленное диссертационное исследование Комаровой А.Д. призвано восполнить существующие пробелы в понимании клинико-генетических аспектов и механизмах фиброза у детей с БВК, что свидетельствует о его актуальности и научной ценности.

В диссертационной работе Комаровой А.Д. получен ряд новых результатов, существенно дополняющих существующие представления о БВК у детей. Впервые на репрезентативной выборке показано, что возрастные особенности манифестации и динамика патологического процесса складываются в определённую клиническую картину, закономерно изменяющуюся по мере взросления ребёнка. Значимым вкладом стало установление спектра и частоты вариантов гена *ATP7B* у российских детей

позволило выявить как широко распространённые, так и редкие варианты, в том числе ранее не встречавшиеся в литературе, что существенно расширяет представления о генетической структуре заболевания у детей. Помимо этого, в работе продемонстрировано, что течение заболевания и его клинические проявления ассоциированы с определёнными генотипами, что дает возможность с новых позиций подойти к объяснению вариабельности фенотипа. Проведённый автором критический пересмотр диагностической ценности рутинных лабораторных и шкальных методов выявил их ограниченную информативность у детей раннего возраста, а изучение профибротических цитокинов позволило проследить их изменение в зависимости от стадии фиброзного процесса, что открывает новые перспективы для неинвазивного мониторинга лечения.

Диссертационная работа Комаровой А.Д. обладает несомненной теоретической и практической ценностью. Представленные в исследовании данные вносят существенный вклад в понимание возрастной эволюции клинического фенотипа БВК, углубляют знания о генетическом разнообразии заболевания и дополняют существующие представления о механизмах фиброзирования печени у детей. С практической точки зрения заслуживают внимания предложенные автором диагностические ориентиры — в частности, дифференцированные в зависимости от возраста подходы к применению балльных шкал, а также уточнённые критерии интерпретации лабораторных показателей. Впервые установлены закономерности изменения профибротических цитокинов в зависимости от стадии фиброза печени у детей с БВК, что позволило предложить TGF-β в качестве перспективного биомаркера для контроля эффективности проводимой терапии.

Автореферат структурирован, написан грамотным литературным языком. Представленные в нём графические материалы (9 рисунков и 5 таблиц) делают результаты исследования более наглядными и доступными для восприятия. Выводы и рекомендации являются обоснованными, полностью отвечают задачам исследования и подкреплены фактическими данными. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Таким образом, диссертационное исследование Комаровой Алины Дмитриевны, посвящённое клинико-диагностической значимости молекулярно-генетического анализа и маркёров фиброзирования у детей с БВК, является законченной научно-квалификационной работой, направленной на решение важной для педиатрической практики научной

задачи — повышение эффективности диагностики и объективизации контроля за течением заболевания.

Диссертационное исследование 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 достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки) и 1.5.7. Генетика (медицинские науки).

Рецензент
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры госпитальной педиатрии №2
Института материнства и детства ФГАОУ ВО
РНИМУ имени Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский университет)
3.1.21. Педиатрия

Бельмер Сергей Викторович

«15» 09 2026 г.

Подпись профессора С.В. Бельмер заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«РНИМУ имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России
(Пироговский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 стр. 6, тел. +7 495 434-14-22, email: rsmu@rsmu.ru, сайт: https://rsmu.ru/