«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
к.м.н., доцент
_____Е.Д. Божкова
«10» сентября 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Комаровой Алины Дмитриевны на тему «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 1.5.7. Генетика

Актуальность темы исследования

Болезнь Вильсона–Коновалова является одной из немногих наследственных патологий, при которой ранняя диагностика выступает основным фактором, определяющим эффективность лечения и качество жизни пациентов. В педиатрической практике данная закономерность проявляется наиболее остро, поскольку клиническая симптоматика у детей не имеет строгой специфичности, а лабораторные показатели нередко колеблются в пограничной зоне референсных интервалов. Как следствие, стандартные диагностические подходы, зарекомендовавшие себя у взрослых, при обследовании детей демонстрируют недостаточную эффективность, что приводит к задержке начала терапии и прогрессированию заболеванию и к неблагоприятным исходам.

Основным перспективным направлением преодоления этих трудностей признано широкое внедрение молекулярно-генетических технологий. Именно исследование гена *ATP7B* способно обеспечить окончательную верификацию заболевания, в том числе на этапе, когда клинические и лабораторные признаки еще не сформировались. Однако практическая реализация генетической диагностики наталкивается на серьезные методологические ограничения. Ген *ATP7B* отличается большой протяженностью и значительным аллельным полиморфизмом. Для детей до настоящего времени отсутствовали

систематизированные сведения о спектре и частотах вариантов, что не позволяет обоснованно подходить к выбору диагностической стратегии. Использование ПЦР-панелей, разработанных на основе данных, полученных у взрослых, в детской популяции сопряжено с риском недостаточной чувствительности и требует критической переоценки.

Помимо верификации диагноза, молекулярно-генетическое исследование создает основу для изучения связей между генотипом и вариантами клинического течения. В мировой литературе этот вопрос остается открытым: несмотря на многочисленные попытки, убедительных доказательств генотип-фенотипических корреляций при БВК до настоящего времени не получено. В ряде исследований высказывались предположения о том, что нонсенс-варианты и делеции со сдвигом рамки считывания, могут ассоциироваться с более тяжелым течением и ранней манифестацией заболевания, тогда как миссенс-варианты, напротив, с поздним дебютом и преимущественно неврологическими проявлениями. Однако эти закономерности не носят строгого характера и не подтверждаются в ряде других работ, что во многом обусловлено гетерогенностью изученных популяций и различиями в возрасте пациентов. Исследований, специально посвященных анализу генотип-фенотипических соотношений у детей, в мировой литературе единичны, а в российской педиатрической популяции такие работы еще не проводились. Между тем их выявление, именно в детском возрасте, позволит обоснованно выделять группы детей с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания и определять наиболее целесообразную тактику их мониторинга и терапии.

Отдельного внимания заслуживает прогрессирующее фиброзирование печени — главный фактор, определяющий долгосрочный прогноз. Несмотря на доказанную роль цитокинов в фиброгенезе при хронических заболеваниях печени другой этиологии, их значение при БВК остается практически не изученным.

Таким образом, диссертационная научно-исследовательская работа Комаровой А.Д., посвященная вопросам изучения особенностей клинического течения БВК, его генетической структуры и процессам фиброзирования печени является комплексной наукоёмкой задачей, решение которой имеет теоретическое и практическое значение для современной педиатрии.

Актуальность темы диссертации Комаровой Алины Дмитриевны «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования

и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова» не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании автором впервые в российской педиатрической практике охарактеризованы закономерности течения болезни Вильсона–Коновалова в зависимости от возраста пациентов. Установлено, что цирроз печени и неврологическая симптоматика являются следствием длительного естественного течения заболевания и выявляются преимущественно у детей старшего возраста, при этом наличие цирроза печени значительно повышает риск развития неврологических нарушений. При сравнительной оценке диагностической информативности лабораторных методов показано, что уровень церулоплазмина является наиболее стабильным маркером, не зависящим от возраста, тогда как суточная экскреция меди с мочой продемонстрировала выраженную возрастную зависимость, что требует дифференцированной интерпретации результатов у детей разных возрастных групп. Комаровой А.Д. доказана ограниченная чувствительность стандартных диагностических шкал без учёта молекулярно-генетического тестирования, при этом установлено, что модифицированная шкала Nagral A. обладает преимуществом у детей раннего возраста за счёт изменённой градации церулоплазмина и включения критерия семейного анамнеза.

Впервые на репрезентативной выборке детей определён спектр и частоты вариантов гена *ATP7B*, предложен поэтапный алгоритм молекулярно-генетической диагностики. При анализе генотип-фенотипических взаимосвязей показано, что наличие вариантов, приводящих к укорочению кодируемого белка, ассоциируется с более ранним дебютом заболевания и более низким уровнем церулоплазмина. Также проведена оценка профибротических цитокинов при различных стадиях фиброза печени: установлено повышение их концентраций на ранних стадиях со значительным снижением при циррозе, при этом один из цитокинов может быть использован в качестве динамического маркера эффективности терапии.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования для дальнейшего развития отрасли

Научно-практическая значимость диссертационной работы Комаровой А.Д. не вызывает сомнений и представляет несомненный интерес для специалистов в области педиатрии и генетики.

Теоретическая значимость заключается в формировании новых представлений о возрастной эволюции клинического фенотипа БВК у детей, что позволяет перейти от описательного подхода к пониманию закономерностей естественного течения заболевания у педиатрических пациентов. Описанный спектр вариантов гена *ATP7B* у детей расширяют существующие представления о молекулярно-генетической гетерогенности заболевания, а установленные взаимосвязи между характером молекулярного дефекта и клинико-лабораторными проявлениями болезни у детей вносят вклад в развитие персонализированной медицины, позволяя на этапе генетической диагностики прогнозировать особенности течения заболевания. Изучение профибротических цитокинов при различных стадиях фиброза печени дополняет существующие представления о патогенезе фиброзирования при наследственных гепатопатиях и открывает перспективы для разработки новых подходов к неинвазивному мониторингу эффективности терапии. Полученные данные легли в основу разработки практических подходов к клинической и молекулярно-генетической диагностике БВК у детей и позволили обосновать использование TGF-β в качестве перспективного неинвазивного биомаркера для оценки эффективности терапии.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертация Комаровой Алины Дмитриевны представляет собой завершенное научное исследование, выполненное по традиционному плану.

Диссертационная работа изложена научным языком на 139 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 26 рисунками, что обеспечивает наглядность и облегчает восприятие полученных данных. Список использованной литературы включает 117 зарубежных и 27 отечественных источников литературы. Выводы структурны и соответствуют поставленным задачам.

В первой главе «Обзор литературы» представлен подробный анализ современных отечественных и зарубежных данных по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клинической картине и методам диагностики болезни Вильсона–Коновалова, включая молекулярно-генетические методы и подходы к оценке фиброза печени. Диссертантом выявлены дискуссионные и

недостаточно изученные аспекты проблемы, что позволило обосновать актуальность и определить направление собственного исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика дизайна исследования, описаны группы пациентов, критерии включения и невключения, а также методы клинического, лабораторного, инструментального, молекулярно-генетического и статистического анализа. Объём выборки (193 ребёнка, из них 104 с БВК и 89 с гепатитами другой этиологии). Использованы и подробно описаны методы молекулярно-генетической диагностики и статистической обработки, обеспечивающие достоверность полученных результатов.

В третьей главе представлены результаты анализа клинико-лабораторных особенностей течения БВК у детей, сравнительной оценки диагностической ценности лабораторных методов (церулоплазмин, суточная экскреция меди с мочой, проба с Д-пеницилламином) и инструментальных исследований, а также информативности двух диагностических балльных шкал. Автором установлены возрастные закономерности формирования клинического фенотипа, выявлены ограничения стандартных лабораторных критериев у детей раннего возраста и определены оптимальные пороговые значения. Глава завершается клиническим примером, иллюстрирующим диагностические сложности у детей младшей возрастной группы.

В четвёртой главе представлены результаты молекулярно-генетического исследования: охарактеризован спектр вариантов гена *ATP7B* у российских детей, определены их частоты, в том числе для ранее не описанных вариантов, проведён анализ генотип-фенотипических взаимосвязей. Предложен и экономически обоснован поэтапный алгоритм генетического тестирования. Глава иллюстрирована клиническим примером, демонстрирующим преимущества высокопроизводительного секвенирования перед целевым поиском частых мутаций.

В пятой главе представлены результаты оценки сывороточных профибротических цитокинов у детей с БВК. Автором установлены закономерности изменения уровней TGF-β, PDGF-BB, CTGF и VEGF при различных стадиях фиброза печени, выявлены корреляционные взаимосвязи с лабораторными показателями, а также оценена динамика этих маркеров на фоне терапии, что позволило обосновать использование TGF-β в качестве неинвазивного маркёра для мониторинга эффективности лечения.

В заключении автором обобщены полученные результаты, проведён их анализ в сопоставлении с литературными данными, что подтверждает научную значимость работы и открывает новые перспективы для дальнейшего изучения проблемы.

Содержание диссертационной работы Комаровой А.Д. полностью отвечает теме исследования. Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают основные результаты исследования.

Работа оформлена в соответствии предъявляемым ВАК РФ к диссертациям, предъявляемы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Материал структурирован, изложен на высоком научно-методическом уровне, доступен для восприятия и не вызывает затруднений при оценке полученных результатов.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию и положениям диссертации.

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных результатов диссертационного исследования, а также результаты использованы в написании педагогических материалов. Основные положения апробированы на всероссийских и международных конференциях.

Рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования Комаровой А.Д. имеют выраженную практическую направленность и могут быть рекомендованы к широкому внедрению в практическое здравоохранение и образовательный процесс.

Разработанные автором подходы целесообразно использовать в работе педиатрических, гастроэнтерологических отделений при обследовании детей с подозрением на болезнь Вильсона–Коновалова. Обоснованные пороговые значения лабораторных маркеров и дифференцированные подходы к применению диагностических шкал могут быть использованы врачами на этапе первичного скрининга для своевременного выявления заболевания у детей разных возрастных групп. Предложенный поэтапный алгоритм молекулярно-генетической диагностики позволяет оптимизировать маршрутизацию пациентов, сократить время и экономические затраты на диагностический поиск.

Полученные данные могут служить основой для дальнейшего изучения генетических и патогенетических механизмов болезни Вильсона–Коновалова, а также для проведения многоцентровых исследований по валидации предложенных диагностических подходов.

Теоретическая часть диссертации может быть рекомендована к использованию при подготовке врачей-педиатров, гастроэнтерологов и медицинских генетиков на циклах последипломного образования, а также в лекционных курсах и семинарских занятиях на кафедрах детских болезней и медицинской генетики.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе «Клинико-диагностическое значение молекулярно-генетического исследования и маркеров фиброзирования у детей с болезнью Вильсона-Коновалова» нет.

В ходе ознакомления с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как вы считаете, возможно ли различное клиническое течение у сибсов с БВК?

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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой диссертантом решена научная задача - усовершенствование диагностики и мониторинга болезни Вильсона–Коновалова у детей на основе изучения возрастных, генетических и патогенетических особенностей заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, обоснованности выводов и практической значимости полученных результатов представленная диссертация полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 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).

Отзыв обсужден и одобрен на расширенном заседании кафедры педиатрии имени Ф.Д. Агафонова с участием специалистов института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 1 от 26 августа 2026 года.

Директор института педиатрии
Университетской клиники
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.м.н. А.Е. Лаврова

Заведующий кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
д.м.н., доцент Э.Н. Федулова

Ассистент кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
к.м.н., врач-генетик О.В. Удалова

Подписи доктора медицинских наук Лавровой Аллы Евгеньевны, доктора медицинских наук Федуловой Эльвиры Николаевны, кандидата медицинских наук Удаловой Ольги Васильевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
кандидат биологических наук, доцент Ю.А. Сорокина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)
Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470
тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84
http://pimunn.ru/
e-mail: kanc@pimunn.net