ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Венедиктовой Марии Михайловны на тему: «Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. — Педиатрия

Диссертационная работа Венедиктовой М.М., посвященная вопросам оптимизации диагностики болезни Крона у детей отвечает на ряд актуальных вопросов, обусловленных ростом заболеваемости, в том числе среди детей младшего возраста. Болезнь Крона (БК), остается одной из наиболее серьезных и наименее изученных проблем детской гастроэнтерологии. На сегодняшний день нет единой точки зрения на диагностическую значимость клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических критериев активности БК у детей. Важной задачей является поиск четких критериев диагностики и определения воспалительной активности заболевания. Основную роль в определении активности БК отводят эндоскопическим методам. Однако, несмотря на высокую информативность этих методов, они характеризуются инвазивностью, необходимостью анестезиологического пособия и обладают относительно высокой стоимостью, в связи, с чем сохраняет актуальность использования неинвазивных и недорогих маркеров специфических воспалительных изменений в стенке кишки. Одним из таких маркеров, получившим широкое распространение во всем мире, является фекальный кальпротектин. Частое несоответствие клинико-лабораторных и эндоскопических проявлений диктует целесообразность изучения взаимосвязи клинической картины, лабораторных маркеров воспаления и эндоскопических проявлений БК.

Отсутствие работ по определению взаимосвязи между клиническими, лабораторными и эндоскопическими критериями активности болезни Крона у

детей и поиск наиболее точного маркера воспалительного процесса, обуславливает научную и практическую целесообразность этой диссертации.

Целью исследование явилось установить взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности болезни Крона для оптимизации ее диагностики у детей. Задачи отражают направление исследований для достижения целей.

В настоящее лонгитудинальное проспективное исследование Венедиктовой М.М. было включено 126 детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет с диагнозом болезнь Крона (БК). В работе были использованы современные клинические, лабораторные и эндоскопические методы обследования. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Даны ценные практические рекомендации.

Новизна работы определяется тем, что в ней впервые исследовались впервые проведена комплексная оценка активности болезни Крона на основании клинического (Педиатрического индекса активности болезни Крона - PCDAI), и эндоскопического индексов активности (Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона - SES-CD и Эндоскопического индекса активности болезни Крона, основанный на видеокапсульном исследовании - CECDAIic), гематологических показателей и изменений содержания фекального кальпротектина. На основании корреляционного анализа доказано несоответствие клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности воспаления при болезни Крона у детей. На основании многофакторного анализа создана оригинальная прогностическая модель определения эндоскопического обострения болезни Крона у детей, включающая показатели клинического индекса активности БК (PCDAI) и уровень фекального кальпротектина. Впервые установлено, что зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия слизистой оболочки толстой кишки позволяет определять наличие воспалительных изменений с чувствительностью 95% и

специфичностью 63% по сравнению с традиционным гистологическим исследованием.

В ходе исследования установлено, что болезнь Крона может манифестировать в любом возрасте, включая грудной, а дебют заболевания чаще приходится на ранний школьный возраст (7-12 лет) и сопровождается такими клиническими проявлениями, как боли в животе, диарея, астения и снижение массы тела. Это требует комплексного подхода к диагностике БК и проведению клинико-лабораторного, эндоскопического и гистологического исследования толстой кишки. Полученные данные, свидетельствуют о диссоциации клинико-лабораторных и эндоскопических критериев активности при болезни Крона у детей, что определяет необходимость поиска новых маркеров воспаления. Данные анализа чувствительности и специфичности фекального кальпротектина и предложенной модели (PCDAI и фекальный кальпротектин) могут быть использованы с высокой диагностической точностью для выявления эндоскопической активности болезни Крона и служить показателем для решения вопроса о проведении эндоскопического исследования. При этом оптимальными соотношениями чувствительности и специфичности обладает модель (совокупность данных PCDAI и уровня фекального кальпротектина) (78%; 78,1%) и уровень фекального кальпротектина 390 мкг/г (85%; 65,6%). Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки на всем протяжении с неограниченным количеством гистологических оценок, получить результат во время эндоскопического исследования, а также снизить риск осложнений традиционной биопсии. Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия позволяет выявить воспаление толстой кишки с чувствительностью 95% и специфичностью 63%, что позволяет рекомендовать этот метод в комплекс исследований для диагностики болезни Крона у детей.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 26 публикациях, 5 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты

исследования доложены на российских и зарубежных научных форумах и конгрессах по педиатрии.

Таким образом, диссертационная работа Венедиктовой Марии Михайловны «Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей» является законченным научным трудом и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством и науки Российской Федерации к диссертационным работам, а её автор Венедиктова Мария Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Профессор, доктор медицинских наук,
заведующий гастроэнтерологическим отделением
ФГБУ "ГНЦК" Минздрава России
123423 г. Москва, ул. Саляма Адиля, д.2
Тел. (499)1998643
prctologia@mail.ru О.В. Головенко

12.09.2014 г.

Подпись д.м.н., профессора О.В. Головенко заверяю:

Подпись О.В. Головенко
УДОСТОВЕРЯЮ
ФГБУ «ГНЦК»
Министерства здравоохранения России
М.А. Клепукова

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Венедиктовой Марии Михайловны на тему: «Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. — Педиатрия

Болезнь Крона (БК) остается одной из наиболее серьезных и наименее изученных проблем детской гастроэнтерологии. Несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза БК, причины заболевания остаются неизвестными, а механизмы развития до конца не ясны. Многообразие клинических проявлений усложняет диагностику заболевания, а несоответствие клинико-лабораторной активности воспаления эндоскопической картине затрудняет мониторинг стадии БК. На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики и мониторинга активности БК являются эндоскопические методы: эзофагогастродуоденоскопия, илеоколоноскопия и видеокапсульное исследование. Определение активности воспалительного процесса на клеточном уровне осуществляется методом традиционного гистологического обследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Последние технические достижения позволили создать эндомикроскопическую систему, которая позволяет во время традиционного эндоскопического исследования выполнять неограниченное количество оптических биопсий и определять гистологическую структуру слизистой оболочки в режиме реального времени. Методика получила название зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (ЗКЛМ). Однако, несмотря на высокую информативность этих методов, все они являются инвазивными, требуют анестезиологического пособия и обладают относительно высокой стоимостью. Это диктует необходимость поиска новых неинвазивных и менее дорогостоящих

специфических маркеров воспаления. Одним из таких маркеров, получившим широкое распространение во всем мире, является фекальный кальпротектин. Представленная диссертационная работа Венедиктовой М.М. дает ответы на ряд из этих актуальных вопросов.

В работе Венедиктовой М.М. цели и задачи исследования сформулированы четко и последовательно. Были использованы современные клинические, лабораторные и эндоскопические методы обследования. Выводы логично следуют из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Иллюстрации и таблицы облегчают восприятие материала. Даны ценные практические рекомендации.

Целью исследования Венедиктовой М.М. являлось установить взаимосвязь клинико-лабораторных и эндоскопических показателей активности болезни Крона для оптимизации ее диагностики у детей.

Автором было обследовано 126 детей в возрасте 2 месяцев до 18 лет с диагнозом болезнь Крона (БК). В ходе работы были изучены пол, возраст, длительность заболевания и клинико-лабораторные проявления в дебюте заболевания, на основании чего были сформулированы выводы: у детей группу наибольшего риска по развитию БК, с учетом половой принадлежности и возраста манифестации заболевания, составляют мальчики в возрасте от 7 до 12 лет, самыми частыми клиническими проявлениями в дебюте БК у детей являются боли в животе (73%), диарея (59%), астения (57%) и снижение массы тела (51%); среди внекишечных проявлений преобладают поражения суставов (11%); активность болезни Крона не зависит от возраста ребенка и длительности заболевания. Изучение эндоскопических проявлений БК у детей позволило определить, что эндоскопическая картина болезни Крона в детском возрасте отличается распространенностью воспалительного процесса, о чем свидетельствует частота панколита (58%) и тотальных форм заболевания (13%). Проведенный корреляционный анализ между клиническими, лабораторными

(гематологическими и фекальным кальпротектином) и эндоскопическими критериями активности БК выявил диссоциацию между ними. ROC-анализ позволил выделить среди клинико-лабораторных показателей фекальный кальпротектин, как наиболее чувствительный (85%) и специфичный (66%) критерий в определении эндоскопического обострения заболевания. Методом множественной пошаговой регрессии было получено уравнение зависимости эндоскопической активности БК (SES-CD) от PCDAI и уровня ФК. Полученная модель обладает максимальной диагностической точностью в определении эндоскопического обострения БК (AUC=0,838) при оптимальном соотношении чувствительности (78%) и специфичности (78%).

Интересен раздел, посвященный новому эндоскопическому методу - зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (ЗКЛМ), позволяющему оценить состояние слизистой оболочки толстой кишки на всем протяжении с неограниченным количеством гистологических оценок и получить результат во время эндоскопического исследования, а также снизить риск осложнений традиционной биопсии. Этот метод позволяет выявить воспаление толстой кишки с чувствительностью 95% и специфичностью 63%, что дает возможность рекомендовать этот метод в комплекс обследований для диагностики болезни Крона у детей.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 26 публикациях, 5 из которых – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций. Результаты исследования доложены на российских и зарубежных научных форумах и конгрессах по педиатрии. Автореферат написан хорошим литературным языком, читается с интересом.

Принципиальных замечаний по представленной работе не имею.

Таким образом, диссертационная работа Венедиктовой Марии Михайловны «Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей» является законченным научным трудом и соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам, а её автор Венедиктова Мария Михайловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Доктор медицинских наук,
заведующая отделом «Клиника
патологии толстой кишки»
ФГБУ «Нижегородский НИИ
детской гастроэнтерологии»
Минздрава России Федулова Э.Н.

Подпись Федуловой Э.Н. заверяю

Ученый секретарь института, к.м.н. Варначева Л.Н.

Дата 01.09.2014