

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России,

доктор биологических наук, профессор РАН

Д.В. Ребриков

2022 г.



### Отзыв ведущей организации

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Бавыкиной Ирины Анатольевны «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

### Актуальность темы исследования

Расстройства аутистического спектра (РАС) находятся в объективе научных исследований у специалистов во всем мире в связи с высокой распространённостью и разнообразием терапевтических подходов. Патология характеризуется дефицитом общения, использования воображения и проявлениями стереотипного поведения, при этом реальные причины возникновения РАС в настоящий момент остаются неизвестными.

Клинические исследования показывают, что большая часть детей с РАС имеют гастроэнтерологическую симптоматику. Описаны значительные

различия в составе кишечной микробиоты между пациентами с РАС и детьми контрольной группы. В связи с этим возникает вопрос о значении факторов питания у данной категории больных. Существует мнение, что нарушения переваривания и всасывания углеводов могут объяснить некоторые желудочно-кишечные нарушения у пациентов с РАС, но их роль в поведенческих и неврологических изменениях остаётся неопределённой. Кроме того, существует взаимосвязь между улучшением состояния кишечника и уменьшением симптомов основного заболевания у части пациентов. У детей с РАС диагностируется повышенная иммунная реактивность к глютену и наличие связанных с ней желудочно-кишечных симптомов, что говорит о возможном патогенетическом механизме с участием нарушений иммунологических механизмов и/или кишечной проницаемости.

Большое количество детей с РАС проявляют высокую избирательность в питании и значимое сопротивление при введении в рацион новых пищевых продуктов, что может в последствии привести к дефициту нутриентов, а также к появлению гастроэнтерологических жалоб. Существующие данные об эффективности безглютеновой (БГД) и безказеиновой диет (БКД) в терапии РАС противоречивы. Однако имеющиеся результаты, которые показывают наличие положительной динамики при включении диетотерапии в лечение, косвенно подтверждают факт вовлечения в патологический процесс ЖКТ.

Установление маркеров непереносимости глютена/казеина у пациентов с аутизмом позволит уточнить этиологию данной симптоматики. Разработка алгоритма персонализированного назначения диеты детям с РАС будет способствовать стандартизации терапевтических подходов при своевременном выявлении пациентов, нуждающихся в назначении диетотерапии, и объективной оценке её эффективности.

Таким образом, диссертационное исследование, посвященное обоснованию персонализированного подхода к назначению диетотерапии у детей с РАС для повышения эффективности терапии, является актуальной проблемой педиатрии.



## Связь выполненной работы с планом научных исследований

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук «Роль генотипов HLA-DQ2/DQ8 в развитии непереносимости глютена и ассоциированных с ней расстройств аутистического спектра» (МК-114.2017.7) по плану научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Проведенное И.А. Бавыкиной исследование, является одним из первых в нашей стране, в котором с использованием традиционных клинических и лабораторных методов, а также с применением новейших маркеров, удалось провести комплексную оценку гастроэнтерологических и нутритивных нарушений у детей с РАС и непереносимостью глютена.

Автором выявлены особенности гастроэнтерологических жалоб у детей с РАС в зависимости от соблюдения БГД, показав при этом, что на фоне диеты жалобы редкие, менее выраженные и не нарушают общего состояния ребёнка. Впервые определены основные сложности соблюдения диетотерапии у детей с РАС, которые связаны, в первую очередь, с особенностями течения основного заболевания и противоречивостью информации об эффективности диеты. Установлено, что преобладающей формой непереносимости глютена у детей с РАС является нецелиакийная неаллергическая чувствительность, этот факт помимо научной новизны обладает большим практическим значением.

Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови впервые изучен у здоровых детей и больных РАС, при этом доказано, что концентрация маркера повышенной проницаемости тонкой кишки у детей с РАС ниже при соблюдении БГД и не зависит от возраста.

Впервые проведена оценка концентрации в сыворотке крови у детей с РАС глиадоморфина и казоморфина и выявлена их зависимость от соблюдения диеты и уровня проницаемости тонкой кишки. Использование метода построения моделей многомерных поверхностей при проведении оценки взаимосвязей между лабораторными показателями позволило получить результаты, отличающиеся научной новизной в разрезе воздействия ряда факторов на изучаемый показатель.

Определена частота белково-энергетической недостаточности, избыточной массы тела, ожирения, гипокальциемии, анемии, латентного дефицита железа с оценкой влияния на нутритивные нарушения ограничение употребления глютена у детей с РАС.

При выполнении научного исследования созданы и апробированы базы данных и программа для ЭВМ, которые дают возможность проводить мониторинг гастроэнтерологических и нутритивных нарушений и накапливать массив данных для проведения крупных исследований в дальнейшем. Впервые создан и научно обоснован алгоритм персонифицированного назначения БГД детям с РАС и разработаны способы прогнозирования эффективности диетотерапии.

Значимость полученных автором диссертации результатов  
для науки и практики

Проведенное исследование позволяет расширить представления о механизмах развития непереносимости глютена и казеина у детей с РАС, что способствует появлению новых возможностей для создания комплекса



диагностических мероприятий с целью определения категории пациентов, нуждающихся в ограничении употребления глютена.

Анализ концентрации казоморфина/глиадоморфина в совокупности с определением уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, показывает значимость поиска новых диагностических методик для определения непереносимости глютена/казеина у детей с РАС.

Полученные в результате диссертационного исследования данные относительно распространённости гастроэнтерологических жалоб и непереносимости глютена/казеина у детей с РАС являются основой для рекомендации к проведению консультации гастроэнтеролога детям после установления диагноза РАС и при необходимости включение специалиста в процесс динамического наблюдения.

Использование алгоритма персонифицированного назначения БГД и способов прогнозирования её эффективности позволит врачам своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в назначении диетотерапии и корректно проводить оценку её эффективности, что в совокупности позволит повысить качество оказываемой медицинской помощи и качество жизни пациентов с РАС и их семей.

#### Личный вклад автора

Автор лично провёл анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой нозологии, определил цель и программу научного исследования. Автором организовано проведение исследования, сбор катamnестических данных, осуществлён набор пациентов в группы исследования, клиническое обследование, взятие крови для проведения лабораторной диагностики, работа с медицинскими документами, статистическая обработка и анализ полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций. Под руководством и при личном участии автора выполнены лабораторные исследования. Результаты исследования многократно докладывались автором на конференциях

различного уровня, не ставится под сомнение весомая доля её участия в многочисленных публикациях по теме исследования.

### Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В соответствии с целью и задачами исследования проведено обследование 3 групп детей: пациенты с РАС, приверженные к соблюдению длительной диетотерапии, дети с РАС, не имеющие пищевых ограничений, и условно здоровые сверстники (контрольная группа). Всего в исследовании приняли участие 283 ребенка в возрасте от 3 до 15 лет. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждена не только достаточным объемом данных и методов обследования, но и хорошо спланированным и обоснованным дизайном работы. Статистическая обработка данных выполнена с использованием современных социализированных пакетов программ, отличается глубиной и полнотой разработки. Это позволило сделать правильные выводы, предложить практические рекомендации, которые полностью раскрывают поставленную цель и соответствуют задачам научной работы.

### Соответствие содержания автореферата и опубликованных работ материалам диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует существующим требованиям и в полной мере отражает основные положения диссертации, содержит обоснование актуальности исследования, научной новизны, практической значимости. В нем представлены основные результаты и их обсуждение, выводы и практические рекомендации.



Все разделы диссертации достаточно полно опубликованы в периодической медицинской печати. По теме диссертации опубликованы 52 печатные работы, в том числе 20 работы - в рецензируемых изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации (из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus), 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Web of science (Core Collection), автором получено 2 патента на изобретение, 2 свидетельства о регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Публикации соответствуют дизайну исследования, а наличие за пятилетний период проведения исследования 16 статей в журналах международных баз цитирования Scopus/Web of science подчёркивает актуальность выбранной тематики и фундаментальность подхода при реализации научной работы.

#### Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты могут использоваться в практической деятельности врачей педиатров, гастроэнтерологов, психиатров и неврологов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс в работе со студентами и ординаторами на кафедре госпитальной и поликлинической педиатрии, а также со слушателями кафедры психиатрии и неврологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, используются в практической деятельности учреждений здравоохранения г. Воронежа.

Изучение уровней глиадаморфина/казоморфина у больных с непереносимостью глютена/казеина, роли маркеров проницаемости тонкой кишки в возникновении гастроэнтерологической симптоматики, определение значения диетологических подходов в коррекции нервно-психической симптоматики у детей с РАС и оценка отдалённых результатов использования диетотерапии в решении гастроэнтерологических проблем и возникновении

изменений нутритивного статуса, анализ построения трёхмерных поверхностей при определении диагностически значимых уровней глиадаморфина/казоморфина/I-FABP и неучтенных факторов, оказывающих влияние на непереносимость глютена/казеина у детей с РАС, все эти темы являются перспективными в плане дальнейшей разработки.

#### Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Бавыкиной И.А. выполнена в соответствии с требованиями к оформлению работ и построена по традиционной структуре. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

#### Заключение

Диссертационная работа Бавыкиной Ирины Анатольевны «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, доцента А.А. Звягина, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема – обоснование персонифицированного подхода к назначению диетотерапии у детей с РАС для повышения эффективности лечения на основе клинико-лабораторной оценки гастроинтестинальных и нутритивных нарушений в зависимости от наличия непереносимости глютена, имеющая важное значение для педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа полностью соответствует



требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней» № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1539 от 11 сентября 2021 года), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор достоин присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Бавыкиной Ирины Анатольевны обсуждён и одобрен на заседании кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «10» марта 2022 года, протокол № 4.

Профессор кафедры госпитальной педиатрии №2  
педиатрического факультета Федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования

«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор



С.В. Бельмер

Подпись д.м.н., профессора С.В. Бельмера заверяю

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

телефон: 8 (495) 434-14-22



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
Пирогова Минздрава России  
*Александров*  
10 марта 2022 г.