

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Климова Леонида Яковлевича на диссертацию Бавыкиной Ирины Анатольевны на тему: «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы исследования

В течение последних десятилетий в мире отмечается существенный рост частоты глютен-ассоциированных заболеваний (целиакии, аллергии к глютену, нецелиакийной глютенчувствительности) и заметное увеличение встречаемости расстройств аутистического спектра (РАС) в детской популяции. Наличие в рамках существующей оси «кишка-микробиота-мозг» возможной патогенетической взаимосвязи между РАС и глютеном активно обсуждается и изучается различными специалистами.

Известно, что патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунологические нарушения могут являться основанием в реализации патологического каскада ряда хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и психоневрологических.

Существует мнение, что непереносимость глютена может являться одним из значимых триггеров формирования РАС у определённой части пациентов. Многочисленными исследованиями показано, что у детей с РАС заметно чаще диагностируются нарушения со стороны ЖКТ, при этом в качестве одной из наиболее патогенетически объяснимых причин как гастроэнтерологической симптоматики, так и симптомов РАС называются повышенная проницаемость кишечника с последующим патологическим воздействием на ЦНС продуктов метаболизма глютена и/или казеина, а также изменения кишечной микробиоты.

Диетотерапия официально не входит в международные терапевтические протоколы ведения пациентов с РАС. К настоящему времени существуют исследования, которые как подтверждают, так и опровергают эффективность элиминационных диет (безглютеновой, безказеиновой) как способа коррекции поведенческих нарушений и симптомов расстройств ЖКТ у больных РАС.

В то же время, длительное пребывание на безглютеновой и безказеиновой диетах (БГД/БКД) в рамках комплексной терапии РАС может негативно отражаться на темпах физического развития и обеспеченности нутриентами. В то же время, у части не страдающих РАС детей с непереносимостью глютена отмечается снижение индекса массы тела, наличие белково-энергетической недостаточности, выявляется снижение ионизированного кальция, сывороточного железа и ряда других нутриентов. Использование диетотерапии пациентами с РАС, наряду со снижением психофизического тонуса и избирательностью аппетита, может негативно влиять на физическое развитие, двигательные способности и нутритивный статус детей.

Установление взаимосвязи гастроинтестинальных жалоб и возможных патогенетических механизмов формирования глютен-ассоциированных симптомов РАС позволит индивидуализировать и оптимизировать терапевтические подходы, повысить качество жизни пациентов и их семей, в этой связи диссертационное исследование Бавыкиной И.А. вызывает значительный интерес как для науки, так и для практики.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объёмом выборки пациентов, высоким методологическим уровнем,

применением современных статистических методов обработки информации, грамотной интерпретацией результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования, содержат новые достоверные данные. Практические рекомендации информативны, включают конкретные указания по логистике терапевтического сопровождения ребёнка после установки диагноза РАС и продолжительности диагностической пробы с БГД и её дальнейшей интерпретацией, рекомендации по скрининговым методикам в диагностике непереносимости глютена/казеина. Автором предложено включить в работу с пациентами с РАС алгоритм и модели прогнозирования эффективности диетотерапии, в зависимости от динамики клинических данных и уровня маркеров непереносимости глютена/казеина, при решении вопроса о необходимости использования диетотерапии и последующей оценки её эффективности. Разработаны базы данных, которые целесообразно использовать для создания единого регистра пациентов с РАС и дальнейшего использования в проспективных когортных исследованиях.

Результаты диссертационного исследования неоднократно доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях. По теме научной работы опубликованы 52 печатные работы, в том числе 20 – в рецензируемых научных изданиях, включённых в перечень ВАК, из них которых 13 – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, а также опубликовано 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, что подтверждает обоснованность заключений, сделанных по итогам исследования.

Научная новизна проведённых исследований и полученных результатов,
выводов и рекомендаций

Впервые установлено, что преобладающей формой непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра является нецелиакийная неаллергическая чувствительность. Исследованы особенности жалоб со стороны ЖКТ у детей с РАС в зависимости от соблюдения БГД и показана её роль в нивелировании гастроэнтерологической симптоматики.

Впервые изучен уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, глиадоморфина и казоморфина в сыворотке крови у здоровых детей и больных РАС. Доказано (в том числе, при использовании моделей многомерных поверхностей), что проницаемость тонкой кишки при соблюдении БГД ниже, чем у пациентов. Не находящиеся на БГД, а концентрация опиоидных пептидов зависит от соблюдения диеты и концентрации интестинального белка, связывающего жирные кислоты.

Показана клиническая значимость оценки пищевого поведения и определены основные сложности соблюдения диетотерапии у детей с РАС. Они связаны с особенностями течения основного заболевания, противоречивостью информации об эффективности диеты и социальными условиями.

Определена частота белково-энергетической недостаточности, избыточной массы тела, ожирения, гипокальциемии, анемии, латентного дефицита железа у детей с РАС с последующей оценкой особенностей нутритивных нарушений в зависимости от приверженности к использованию диетотерапии в отношении избыточной массы тела и ожирения.

Созданы базы данных и программа для ЭВМ для мониторинга гастроэнтерологических и нутритивных нарушений и эффективность их коррекции при помощи диетотерапии (свидетельства о регистрации баз данных № 2017621392 от 29.11.2017 и № 2018620595 от 19.04.2018, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2019617028 от 03.06.2019). Показан дифференцированный подход к выбору тактики терапевтического сопровождения детей с РАС в отношении назначения

диеты и предложены способы прогнозирования её эффективности (патенты на изобретение № 2727570 С1 от 22.07.2020, № 2726799 С1 от 15.07.2020).

Практическая значимость полученных результатов

Способы прогнозирования эффективности соблюдения диетотерапии у детей с РАС позволят персонифицировать подход при решении вопроса о назначении БГД. Использование алгоритма, предложенного в диссертации, приведёт к решению проблемы противоречивости сведений по применению диетотерапии среди врачей и снимет дополнительную психологическую нагрузку с ребёнка и членов его семьи, возникающую при соблюдении диетотерапии, связанную с сомнениями в обоснованности её использования. Применение на практике положения диссертации о том, что гиперчувствительность к глютену имеется у каждого второго-третьего больного РАС, будет способствовать правильному выбору врачебной тактики в отношении диагностики форм непереносимости глютена и последующей интерпретации результата пробной диетотерапии с применением предложенных автором оригинальных методик.

Выявленные особенности нутритивных нарушений и пищевого поведения у детей с РАС будут способствовать оптимизации терапевтического сопровождения врачами педиатрами, особенно при соблюдении диетотерапии.

Накопление информации и последующая комплексная оценка массива данных для клинического мониторинга изучаемых явлений у детей с РАС можно осуществлять при помощи созданных баз данных.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах госпитальной и поликлинической педиатрии, психиатрии и неврологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (при проведении практических занятий и в лекционном курсе), и применяются в практической деятельности медицинских организаций БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», АУ ВО

«Областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды», Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Личный вклад автора

Среди традиционных для автора диссертации обязанностей, таких как определение цели и программы научного исследования, проведение анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой нозологии, сбор катamnестических сведений, набор пациентов в группы исследования, клиническое обследование, работа с медицинскими документами, статистическая обработка и анализ полученных данных, хочется отдельно отметить, что в период выполнения диссертации Бавыкина И.А. являлась получателем Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных – кандидатов наук (2017–2018 гг.) и стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019–2021 гг. для молодых учёных и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики, Совета по грантам Президента Российской Федерации. Успешное участие соискателя в наиболее престижных российских конкурсах на грантовую поддержку и финансирование приоритетных научных исследований подчёркивает актуальность выбранной тематики, конкурентоспособность формирования дизайна клинико-инструментального, лабораторного и статистического этапов исследования.

Оценка содержания диссертации

Структура представленной диссертации соответствует теме, цели и задачам исследования, а выводы и практические рекомендации в полной мере отражают полученные результаты. Материалы диссертации изложены на 252 страницах машинописного текста и состоят из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа иллюстрирована 46 рисунками и содержит 17 таблиц. Введение содержит обоснование актуальности исследования, практическую значимость работы, указанием личного вклада автора.

Обзор литературы отличается оригинальностью, детальным рассмотрением актуальных концепций патогенеза глютен-ассоциированных заболеваний, изложенных в современных научных источниках, написан в соответствии с канонами научного текста. В главе приводятся современные данные о непереносимости глютена/казеина, взаимосвязи непереносимости и РАС, приведены сведения о позитивном и негативном опыте использования диетотерапии в различных странах, данные о возможных нутритивных нарушениях, возникающих вследствие использования диеты, показаны возможности современных методов статистики в прогнозировании эффекта лечения различных категорий больных.

Во второй главе представлен дизайн исследования, описаны критерии включения и не включения, сравнительная характеристика групп исследования с целью обоснования возможности проведения сравнительного анализа по изучаемым параметрам. Детально описываются лабораторные методы исследования с акцентом на обоснование целесообразности выбранных маркеров. Соискателем в диссертационном исследовании использованы современные методы статистической обработки данных, включая корреляционный анализ и построение многомерных моделей.

В главах, посвящённых результатам собственных исследований, подробно описываются и интерпретируются клинические и лабораторные данные пациентов. Большое внимание уделено сравнительной характеристике анализируемых групп, в том числе, контрольной группы, что особенно важно при изучении новых маркеров диагностики непереносимости глютена/казеина и проницаемости тонкой кишки. Изложенные результаты клинико-лабораторного исследования соответствуют выводам, основным положениям, выносимым на защиту и практическим рекомендациям.

В обсуждении результатов автор, помимо сравнения полученных собственных данных с известными на сегодняшний день работами, приводит подробное описание возможных ограничений исследования, что демонстрирует правильное отношение и критический подход диссертанта к проведенной работе и полученным данным.

В заключении автором предложены темы, которые являются перспективными для дальнейшей разработки, они отражают широкий спектр научных работ, открытию которого способствует данное диссертационное исследование.

Выводы и практические рекомендации закономерно завершают научное исследование и полностью соответствуют цели и задачам, поставленным в диссертации.

Автореферат соответствует существующим требованиям и полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний и вопросов по работе Бавыкиной И.А. нет.

Заключение

Диссертационная работа Бавыкиной Ирины Анатольевны «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, доцента А. А. Звягина, и представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы педиатрии – разработка дифференцированного подхода к назначению диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра с целью повышения эффективности лечения. По актуальности решаемых цели и задач, объёму исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует

требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1539 от 11.09.2021г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а сам автор – Бавыкина И.А., заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Заведующий кафедрой факультетской педиатрии
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент

Л.Я. Климов

Подпись д.м.н. Л.Я. Климова «заверяю»
Учёный секретарь учёного совета
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, профессор

30 апреля 2022.



Ю.В. Перушин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России)

Адрес: 355017, город Ставрополь, улица Мира, 310, тел.: +7 (8652) 35-23-31, сайт:
<https://stgmu.ru/>, электронная почта: postmaster@stgmu.ru