

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Новиковой Валерии Павловны, заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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

Расстройства аутистического спектра (РАС) широко распространены во всех странах мира, а к изучению методов диагностики, лечения и реабилитации детей с данной патологией приковано внимание многих учёных. Тем не менее, этиология, патогенез и методы лечения РАС остаются не до конца изученными. В последнее время в терапию РАС включают безглютеновую и безказеиновую диеты (БГД/БКД), но механизмы, положенные в основу их влияния не вполне ясны. Несмотря на это, диетотерапия при РАС очень популярна, хотя в отношении эффективности диетологического подхода существуют противоречивые мнения учёных и практикующих врачей.

Предполагается, что изменение переваривания глютена влияет на продукцию неполных пептидов нейромодулятора (глиадорфин-7), что в свою очередь приводит к их попаданию в головной мозг, инициируя интерференцию передачи сигнала. Это, в свою очередь, оказывает воздействие на возникновение симптомов РАС.

Существуют исследования, которые демонстрируют факт проникновения сквозь слизистую оболочку тонкой кишки крупных пептидных молекул, что объясняет обнаружение у здоровых детей казоморфина-7 в моче. По мнению учёных диагностика концентрации казоморфина-7 у детей с РАС будет способствовать диагностике и рациональному определению пациентов, нуждающихся в диетотерапии.

У детей с РАС диагностируется повышенная проницаемость тонкой кишки и проводится изучение диагностических возможностей нового клиничко-лабораторного показателя — интестинального белка, связывающего жирные кислоты – intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP). Это позволит расширить представление о состоянии слизистой оболочки кишки при РАСначаль. Экспериментальные и клинические научные работы демонстрируют, что данный показатель применим в качестве неинвазивного метода диагностики повреждения тонкой кишки, и возникающей в результате повреждения повышенной проницаемости кишечника, при целиакии. Однако разработка диагностических механизмов персонализированного подхода при назначении диетотерапии пациентам с РАС остаётся на начальной стадии.

Таким образом, тема диссертационного исследования Бавыкиной И.А. является актуальной, отвечает последним направлениям развития современной медицинской науки.

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

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается репрезентативностью и достаточным объёмом выборки, грамотно разработанным дизайном исследования с продуманными критериями включения и исключения обследованных детей, применением методов исследования в полном соответствии с поставленными целью и задачами, рациональным использованием методов статистического анализа. Это

позволяет считать обоснованными с позиции научно-доказательной медицины выводы и практические рекомендации в диссертации.

Новизна проведённых исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые проведена оценка содержания I-FABP у детей с РАС и уровней глиадоморфина и казоморфина в сыворотке крови с последующим выявлением зависимости маркеров от соблюдения диеты. Определено, что концентрация глиадоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД, статистически значимо ниже по сравнению с детьми, не использующих диетотерапию и значимо не отличается от уровня в контрольной группе, а содержание казоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БКД (а также БГД), также статистически значимо ниже по сравнению с детьми, не ограничивающих употребление глютенных продуктов, и ниже уровня контрольной группы. Доказано, что содержание I-FABP ниже при соблюдении БГД больными РАС. Использована методика построения моделей многомерных поверхностей, что позволило на современном уровне впервые учесть значение трёх факторов при оценке влияния концентраций показателей непереносимости глютена/казеина и повышенной проницаемости тонкой кишки у пациентов с РАС.

Кроме того, выявлены особенности жалоб со стороны ЖКТ, нутритивных нарушений и пищевого поведения у детей с РАС в зависимости от соблюдения БГД. Доказано, что диетотерапия способствует снижению интенсивности и кратности проявления гастроэнтерологической симптоматики. Автором впервые установлено, что преобладающей формой непереносимости глютена у детей с РАС является нецелиакийная неаллергическая чувствительность.

Впервые определены основные сложности соблюдения диетотерапии у детей с РАС, которые, в отличие от детей с целиакией, связаны, в основном, с

особенностями течения РАС, противоречивостью информации об эффективности диеты и социальными условиями.

Научная новизна выполненного исследования послужила основанием для оформления 2 патентов на изобретение, 2 свидетельств на государственную регистрацию баз данных и одной программы для ЭВМ, которые использовались для научного обоснования алгоритма персонифицированного назначения БГД детям с РАС и разработки способов прогнозирования её эффективности (патенты на изобретение № 2727570 С1 от 22.07.2020 и № 2726799 С1 от 15.07.2020).

Личный вклад автора

Личный вклад Бавыкиной И.А. состоит в определении цели и программы научного исследования, проведении тщательного анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме. Лично автором проведены организация всех этапов исследования, в том числе набор пациентов в группы исследования, сбор катamnестических сведений, клиническое обследование и работа с медицинскими документами. Работа в должности старшего научного сотрудника научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ВГМУ им. Н.Н. Бурденко позволила автору самостоятельно или под непосредственным его руководством провести лабораторные и аналитические исследования в рамках диссертации от момента взятия крови для проведения лабораторной диагностики, от закупки реагентов до статистической обработки и анализа полученных данных, формулирования выводов и практических рекомендаций.

Практическая значимость полученных результатов

Разработанные базы данных (свидетельства о регистрации баз данных № 2017621392 от 29.11.2017 и № 2018620595 от 19.04.2018) и программа для ЭВМ (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2019617028 от 03.06.2019) предоставляют возможность осуществлять мониторинг

гастроэнтерологических и нутритивных нарушений, оценивать эффективность их коррекции при использовании диетотерапии, и таким образом, могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях для разработки оптимизации плана терапевтического сопровождения пациентов с РАС, проведения профилактических мероприятий по предупреждению развития патологии со стороны ЖКТ и нарушений нутритивного статуса. Это в конечном итоге будет способствовать снижению финансовых затрат на терапию соматических заболеваний у детей с РАС (хронических расстройств питания, синдрома раздражённого кишечника, запоров, диарей и другой гастроэнтерологической симптоматики), уменьшению кратности курсов терапии основного заболевания при рациональном назначении диеты, нуждающимся в ней пациентам.

Использование алгоритма персонализированного назначения диетотерапии детям с РАС позволит стандартизировать врачебный подход при назначении БГД, обосновать необходимость включения БГД в курс терапии РАС или полный отказ от её использования, что в конечном итоге повысит качество жизни пациентов с РАС и их семей, улучшит прогноз в плане социальной адаптации детей.

Активное изучение с последующим внедрением в клиническую практику новых биомаркеров проницаемости тонкой кишки и концентрации глиадоморфина и казоморфина позволят повысить достоверность эффективности диагностики непереносимости глютена/казеина у данной категории пациентов.

Результаты исследования достаточно широко внедрены в учебный процесс и практическую деятельность медицинских организаций региона, что позволяет считать предложенные методики достаточно эффективными.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 252 страницах машинописного текста. Библиографический указатель состоит из 371 источника, из которых

152 отечественных и 219 иностранных публикаций. Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности тематики, вытекающие из этого цель и задачи.

Глава 1, представляющая обзор литературы, занимает непропорционально большой объем по отношению к общему объему диссертации. Однако этот недостаток компенсируется глубиной и тщательностью проработки литературных данных на очень сложную тему, что позволяет сделать вывод о фундаментальности подхода при изучении проблемы и построении, на основании ранее известных сведений, рационального дизайна исследования для реализации поставленной цели. Разделы первой главы соответствуют дальнейшему построению материала при изложении собственных результатов.

Во второй главе представлены дизайн исследований, описание используемых методик с указанием лабораторий и клинических баз, на которых проведена работа. Тщательно описаны этапы исследования, формирование групп и сравнение по полу/возрасту на каждом из них. Обоснован выбор маркеров диагностики непереносимости глютена/казеина, проницаемости тонкой кишки и оценки нутритивных нарушений и пищевого поведения.

Основательно описан анализ анамнестических данных у детей разных групп (сведения о наследственной предрасположенности к целиакии и другим аутоиммунным заболеваниям, анализ акушерского анамнеза, течение интранатального и неонатального периодов и перенесённых заболеваний, сведения о характере вскармливания в раннем возрасте, динамике нервно-психического развития детей на первом году жизни и социальный анамнез). При этом автор показал отсутствие значимых статистических отличий в сформированных группах, что объясняет представление этих данных именно в этой главе, а не среди результатов исследования.

Результаты исследования изложены в 4 главах, при этом в каждой главе проводится исследование гастроэнтерологических или нутритивных

нарушений с использованием различных подходов: клинического – для оценки наличия гастроэнтерологической симптоматики, «классического» с точки зрения определения наличия и характера непереносимости глютена, показаны результаты применения новых, не используемых в рутинной клинической практике, маркеров, приведена оценка пищевого поведения и нутритивного статуса, а также использования современных статистических методов с целью построения прогностических моделей.

Седьмая глава содержит обсуждение результатов исследования. Автор приводит детальный анализ данных, основанный на обсуждении значительного числа литературных источников, представляет свой взгляд на полученные результаты, новизну, описывает ограничения проведенной научной работы и подчёркивает её значимость.

Заключение, выводы и практические рекомендации резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными. По результатам исследования сформулировано 9 выводов, которые соответствуют поставленным задачам, что указывает на значительный и достаточный объем полученных данных.

Следует отметить, что по диссертации опубликованы 52 печатные работы, в том числе 20 статей в рецензируемых научных изданиях (из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus), 3 статьи изданы в журналах, индексируемых в международной базе Web of science (Core Collection). Опубликованные работы полностью отражают основные положения и результаты диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, в полной мере отражает содержание диссертации, включает научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных автором печатных работ и перечень конференций, в которых отражены

основные результаты исследования. Автореферат содержит 4 таблицы и иллюстрирован 18 рисунками, что позволило наглядно продемонстрировать важные результаты исследования.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. В тексте имеются единичные опечатки, стилистические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку научной работы. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Чем объяснить ограниченный выбор методов оценки нутритивного статуса, отсутствие оценки компонентного состава тела в обследованных группах?

2. Любая элиминационная диета несет риск дефицитности. Проводился ли Вами расчет фактического питания детей в разных группах, оценка соответствия рациона потребностям детей? Имелись ли различия в группах?

3. В литературном обзоре Вами подробно описаны нарушения кишечной микробиоты при РАС. Считаете ли Вы необходимым дополнять диету биологическими добавками к пище - пребиотиками и пробиотиками?

4. В согласительных документах по РАС, для описания гастроэнтерологических проблем при этой патологии используется термин «Неспецифический гастроэнтерологический симптомокомплекс при РАС». Как Вы относитесь к этой трактовке?

Заключение

Диссертационная работа Бавыкиной Ирины Анатольевны на тему: «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», 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 - создание на основе клинико-лабораторной оценки гастроинтестинальных и нутритивных

нарушений персонифицированного подхода к назначению диетотерапии у детей с РАС, что имеет большое значение для практического здравоохранения.

По актуальности, 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 сентября 2013г. с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1539 от 11.09.2021, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор - Бавыкина Ирина Анатольевна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Новикова Валерия Павловна

Доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия),
профессор, заведующая кафедрой пропедевтики
детских болезней с курсом общего ухода за детьми
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Подпись доктора медицинских наук Новиковой В.П. удостоверяю.

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СПбГПМУ
Минздрава России
к.ф.н., доцент

15 апреля 2022г.



Могилёва И. И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)

194100, г. Санкт-Петербург

ул. Литовская, д.2

Тел.: 8 (812) 295-06-46; 8 (812) 542-39-83

E-mail: spb@gpmu.org