

Отзыв
официального оппонента

Бушуевой Татьяны Владимировны, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника лаборатории питания здорового и больного ребенка федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бавыкиной Ирины Анатольевны «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.21. Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Согласно современным литературным данным, большинство пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) страдают различными нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Распространенность этих нарушений различна и значительно варьирует. Большой интерес ученых вызывают вопросы патогенеза этих нарушений и роль пищевой непереносимости в их развитии. Нередко для лечения расстройств ЖКТ у пациентов с РАС предлагают использовать различные элиминационные диеты, чаще всего – безглютеновую (БГД) и бесказеиновую (БКД). Вопросы эффективности таких диет, обоснованность их использования и возможное влияние на нейropsychическую сферу остаются актуальными.

В первую очередь это касается непереносимости глютена (белка пшеницы) и молочного белка казеина. Исследования в этой области позволили выделить три формы непереносимости глютена: целиакия (глютеновая энтеропатия), нецелиакийная гиперчувствительность к глютену

и пищевая аллергия к указанному белку. Несмотря на их существенные различия и особенности течения, терапия всех этих форм заключается в соблюдении БГД. Наиболее известна целиакия, в которой выделяют формы с гастроэнтерологическими и негастроэнтерологическими проявлениями, а также малосимптомную или бессимптомную. Клинический спектр внекишечных проявлений целиакии разнообразен и включает случаи, когда болезнь дебютировала под маской психоневрологических симптомов. При этом положительный эффект от назначения БГД, которого не удавалось достичь ранее при использовании классических терапевтических схем, способствовал обоснованию гипотезы о роли глютена в развитии некоторых неврологических нарушений при целиакии. Диагностика внекишечных форм целиакии наиболее затруднительна, что может отдалить назначение диетотерапии. Несмотря на то, что диагностический алгоритм целиакии и других форм нецелиакийной чувствительности к глютену представляет собой единый порядок действий, утвержденный европейским педиатрическим сообществом гастроэнтерологов и нутрициологов, продолжается поиск менее инвазивных эффективных схем диагностики для внедрения их в клиническую практику. Также важным остается вопрос о критериях назначения и обоснованности применения БГД/БКД у детей с РАС. В этой связи поиск новых информативных биохимических маркеров непереносимости глютена, а также казеина для обоснования использования БГД и БКД крайне актуален.

Следует отметить, что бесконтрольное использование таких элиминационных диет на фоне нарушений пищевого поведения в виде повышенной пищевой селективности у детей с РАС может негативно сказываться на состоянии их нутритивного статуса и ЖКТ. В связи с этим своевременная оценка гастроэнтерологических и нутритивных нарушений и разработка персонализированных подходов к назначению диетотерапии у данной категории пациентов чрезвычайно актуальны и необходимы для профилактики развития хронических расстройств питания.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертационном исследовании Бавыкиной И.А. изучены и проанализированы известные положения и научные достижения в области диагностики непереносимости глютена/казеина у пациентов с РАС и оценки эффективности использования БГД/БКД в комплексной терапии заболевания. Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

Цель работы - обосновать персонифицированный подход к назначению диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра на основе клинико-лабораторной оценки гастроинтестинальных и нутритивных нарушений - сформулирована четко и логично. Для её достижения автор, опираясь на актуальность проблемы, поставил 7 взаимосвязанных задач, для решения которых выбраны современные высоко информативные клинико-лабораторные методы исследования. Структура работы, порядок изложения полученных результатов согласуются с планом диссертационного исследования. Сформулированные автором научные положения, выводы и практические рекомендации полностью подтверждаются полученными результатами и соответствуют поставленным задачам.

В работе приводится подробное обоснование формирования групп пациентов, включённых в исследование, и методов, используемых для решения поставленных задач. В исследовании принимали участие 138 пациентов, часть из которых придерживалась диетотерапии. С учётом распространённости РАС у детей, особенностей течения заболевания такую выборку можно считать репрезентативной при грамотном использовании методов статистической обработки, что в полной мере проведено в представленной работе. Для анализа малоизученных в настоящее время биохимических маркёров (интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, глиадоморфин и казоморфин) в исследование были включены 145 условно здоровых детей в качестве группы сравнения, которая

формировалась с учетом соответствия возрасту пациентов с РАС, что очень важно при отсутствии референсных значений для данных показателей.

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, использованием высокочувствительных клинических и лабораторных, включая молекулярно-генетические, методов и применением современных методов статистической обработки информации.

Актуальность и высокая востребованность исследования подтверждена финансовой поддержкой Совета по грантам Президента Российской Федерации. Достоверность и убедительность выдвигаемых диссертантом положений и выводов не подлежат сомнению.

Доказательства достоверности и новизны результатов диссертационной работы

Диссертационная работа Бавыкиной И.А., несомненно, обладает научной новизной, которая подтверждается наличием 5 объектов интеллектуальной собственности (ОИС): 2 патента на изобретение, 2 свидетельства о регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. Полученные ОИС дают возможность проводить мониторинг гастроэнтерологических и нутритивных нарушений, оценивать и прогнозировать эффективность их коррекции.

Автором впервые выявлено, что гастроэнтерологические нарушения у детей с РАС менее выражены и не влияют на общее состояние при адекватной подобранной и обоснованной гастроэнтерологом диетотерапии.

Впервые установлено, что основными трудностями в соблюдении элиминационной диеты детьми с РАС являются особенности течения основного заболевания, слабая информированность и противоречивость

знаний родителей о целях диетотерапии, её возможной эффективности, а также социально-экономический уровень семьи.

В диссертационном исследовании использован широкий спектр инструментов для диагностики различных форм непереносимости глютена/казеина, который полностью отвечает международным и отечественным требованиям. Большой интерес представляют результаты, полученные при изучении уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови у детей группы сравнения и пациентов с РАС. Автором показано, что его содержание ниже при соблюдении БГД детьми с РАС и не зависит от возраста ребенка. Установлено, что концентрация глиадоморфина и казоморфина в сыворотке крови зависит от соблюдения диеты и концентрации интестинального белка, связывающего жирные кислоты.

Впервые показано, что преобладающей формой непереносимости глютена у детей с РАС является нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену. Определена частота и выявлены особенности нутритивных нарушений в зависимости от степени соблюдения диеты в группе детей, страдающих РАС. Проведена оценка пищевого поведения с использованием валидированной русскоязычной версии опросника Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ). Установлена тенденция к снижению влияния эмоционального компонента во время приема пищи пациентами, находящимися на диете, отмечено, что питание детей становится более организованным.

Полученные в диссертационном исследовании результаты, выводы и рекомендации, сформулированные автором, обладают необходимой степенью достоверности и научной новизны.

Главным достоинством опонируемой работы является фундаментальный подход, основанный на анализе литературы, подкреплённый использованием современных методов диагностики и статистической обработки.

Значение полученных результатов для науки и практики

Полученные результаты относительно концентраций интестинального белка, связывающего жирные кислоты, глиадоморфина и казоморфина, взаимосвязи их содержания между собой и с другими маркерами непереносимости глютена/казеина закладывают фундамент для проведения дальнейших исследований, направленных на изучение роли маркеров в развитии пищевой непереносимости не только у пациентов с РАС, но и у детей с целиакией и другими формами непереносимости глютена. Используя новейшие биохимические методики для определения указанных маркеров, автор показал возможность реализации теории экзорфиновой интоксикации у детей с РАС.

Детальное изучение маркеров непереносимости глютена/казеина в сочетании с определением проницаемости тонкой кишки и последующей оценкой их прогностической значимости позволяет получить широкое представление о механизмах развития непереносимости глютена и казеина у детей с РАС и является основанием для дальнейшей разработки диагностических мероприятий, направленных на выявление пациентов с РАС, которым необходимо использовать БГД/БКД.

Проведенные лабораторные и клинические исследования положены в основу разработанного автором алгоритма персонализированного назначения БГД детям с РАС, её обоснования и прогнозирования эффективности диетологической коррекции гастроэнтерологических нарушений в комплексной терапии у детей с РАС. Использование разработанного алгоритма подчеркивает важность мультидисциплинарного взаимодействия врачей психиатров, педиатров и детских гастроэнтерологов при выборе тактики терапевтического сопровождения больного. Мониторинг изменений пищевого поведения и нутритивного статуса у детей с РАС на фоне использования диетотерапии позволит сократить число потенциальных осложнений и повысить качество оказания медицинской помощи детям с

РАС.

Широкое внедрение результатов в практическую деятельность 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), учебный процесс по программам специалитета и ординатуры на кафедрах госпитальной и поликлинической педиатрии, психиатрии и неврологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко подтверждает их значимость и востребованность.

Результаты диссертационного исследования многократно доложены на конференциях и конгрессах международного, федерального и регионального уровней, опубликованы в 52 печатных работах, в том числе издано 20 статей в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК (из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus) и 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Web of science (Core Collection), что еще раз показывает актуальность и высокий интерес к подобным исследованиям во всем мире.

Общая характеристика диссертационной работы

Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Диссертация состоит из введения, семи глав, из которых 4 главы посвящены собственным наблюдениям, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа имеет чёткую структуру и логическую последовательность в изложении материала, который представлен на 252 страницах машинописного текста, хорошо проиллюстрирован графиками, таблицами и рисунками. Список литературы содержит 371 источника, из которых 152

отечественных и 219 иностранных, при этом большинство ссылок датируется периодом 2017-2021 гг. Литературный обзор написан хорошим понятным языком.

Дизайн исследования полностью отвечает поставленной цели и задачам. Все разделы, результаты и заключения подкреплены с помощью современного статистического анализа.

Диссертация производит впечатление хорошо продуманной и грамотно распланированной работы, имеющей высокую научную и практическую значимость.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Разночтений в тексте диссертации, содержании таблиц, иллюстративном материале не обнаружено.

Принципиальных замечаний к работе нет. Есть вопрос к диссертанту, требующий уточнения:

1. Как Вы объясняете отсутствие значимых различий в содержании казоморфина сыворотки крови у пациентов с расстройствами аутистического спектра, не имеющими ограничений в питании, и их здоровых сверстников?

Заключение

Диссертационное исследование Бавыкиной И.А. на тему «Гастроэнтерологические и нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра и непереносимостью глютена», выполненное при научном консультировании доктора медицинских наук, доцента Звягина А.А., является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей проблему персонифицированного подхода к назначению диетотерапии и выбора способов прогнозирования её эффективности при коррекции гастроэнтерологических нарушений у детей с РАС.

По актуальности, научной новизне, высокому методическому уровню, обоснованности и достоверности научных положений, теоретическому и практическому значению выводов диссертация 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 сентября 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,

ведущий научный сотрудник лаборатории

питания здорового и больного ребенка

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Т.В. Бушуева

Подпись д.м.н. Т.В. Бушуевой «заверяю»

Учёный секретарь учёного совета

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,

К.М.Н.

30 марта 2022 г.



А.Г. Тимофеева

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России)

Адрес: Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

Тел.: +7 (495) 967-14-20

Сайт: <https://nczd.ru/>

Электронная почта: tbushueva1@yandex.ru