

ОТЗЫВ

Кондратьевой Елены Ивановны, официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» на диссертацию Бавыкиной Ирины Анатольевны на тему: «Нутритивный статус и оптимизация диетотерапии у детей с непереносимостью глютена», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность темы.

В настоящее время стало очевидно, что реакции на глютен не ограничиваются развитием только целиакии, напротив, выделяется целый спектр расстройств, патогенетически связанных с непереносимостью глютена (Sarone A. et al., 2012-2014). Все эти расстройства делятся на три большие группы: аутоиммунная непереносимость глютена (собственно целиакия и т.н. аутоиммунные заболевания, часто ассоциированные с целиакией – сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит, глютенная атаксия, глютенная полинейропатия), аллергическая непереносимость глютена (пищевая, респираторная, WDEIA, контактная крапивница) и неаутоиммунные/неаллергические (нецелиакийная непереносимость глютена или гиперчувствительность к глютену) (Catassi C et al., 2013). И если о частоте целиакии, как в общей популяции, так и в группах риска (ассоциированные аутоиммунные заболевания, дефицитные состояния – остеопороз, анемия, задержка физического развития) имеются определенные представления на примере отдельных небольших популяций (J. Y. Kang, 2013), то о распространенности нецелиакийной непереносимости глютена информация отсутствует, поскольку сейчас исследовательский фокус направлен на изучение особенностей патогенеза и оптимизации диагностики данного состояния.

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе и США, свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5-1% в общей популяции населения (Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F., 2006; Green P.H., Ch.Cellier, 2007; Rodrigues A.F., Jenkins H.R., 2008; Rubio-Tapia A. et al., 2009). Распространённость чувствительности к глютену не известна, но по оценкам экспертов она не меньше, чем целиакии. Симптомы её чрезвычайно разнообразны и во многом схожи с проявлениями целиакии, зачастую дифференцировать их друг от друга представляет достаточно сложную задачу. К сожалению, эта форма непереносимости практически не известна врачам-педиатрам и, соответственно, мало диагностируется.

Главная роль в лечении Ц и профилактике ее осложнений принадлежит строгой пожизненной безглютеновой диете (Лаврова Т.Е., 2004; Ревнова М.О., 2004; Аверкина Н.А., Потапов А.С., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., 2004). Безглютеновая диета не всегда способствует быстрому устранению дефицитных состояний, связанных с синдромом мальабсорбции. Частота выявляемых дефицитных состояний, в том числе нутритивной недостаточности, задержки роста, требует адекватной терапии.

Важно то, что при целиакии соблюдение диеты должно быть пожизненным и строгим, а пациенты с чувствительностью к глютену после длительной многолетней диетотерапии могут в дальнейшем вернуться к употреблению глютеносодержащих продуктов. Но, такая длительная и такая строгая диета приводит большому психологическому и физическому напряжению и у ребёнка и в семье, часто бывает сложно обеспечить качественный и сбалансированный состав рациона питания ребёнка, не говоря уже о финансовых затратах.

Подавляющее большинство исследований посвящены периоду активных клинических проявлений. Имеется явный дефицит работ, посвящённых оценке нутритивных нарушений при большом стаже заболевания и длительной БГД, когда клинические проявления отсутствуют или минимальны, а негативные факторы диеты имеются. Непереносимость глютена и длительная БГД могут

явиться причиной возникновения вторичных метаболических нарушений в виде дефицита макро- и микронутриентов, снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с увеличением риска переломов, а также развитием психологической дезадаптации из-за постоянного ограничения в питании, и что важно труднодоступность специализированных безглютеновых продуктов. Именно поэтому, сегодня во всём мире предпринимаются попытки по повышению качества безглютенового питания, ликвидации нутритивных нарушений при длительной БГД.

Низкое содержание проламинов в семенах злака амаранта даёт возможность применять его при непереносимости глютена. Это новая и нетрадиционная культура для России, опыт применения которой только накапливается, а позитивные его результаты могут послужить основой создания новых безглютеновых продуктов отечественного производства, что особенно важно с позиции импортозамещения.

В связи с изложенным, проведённые И.А. Бавыкиной исследования, представленные в виде диссертации, являются актуальными как по целям и задачам, так и по полученным результатам.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования заключается в использовании системного подхода к оценке состояния нутритивного статуса при длительном соблюдении детьми БГД: установлена частота дефицита отдельных нутриентов - витаминов В1, В2, В6, макро- и микроэлементов (Ca⁺⁺, Zn, Fe, Cu, Se), частота нарушений минеральной плотности костной ткани и особенности костного метаболизма.

Автором впервые изучены региональные особенности распределения HLA-специфичностей при целиакии у детей Воронежской области.

Автором проведен анализ причин неэффективности безглютеновой диеты и на основе полученных результатов предложены меры по повышению

приверженности к терапии. Впервые в РФ показана клиническая эффективность использования новых безглютеновых продуктов на основе переработки семян амаранта в рационе питания детей с непереносимостью глютена и их влияние на нутритивный и элементный статус детей с целиакией.

Практическая значимость полученных результатов

В диссертации показано, что существуют нарушения нутритивного статуса и дефицитные состояния у детей и подростков с непереносимостью глютена, длительно соблюдающих БГД, которые необходимо учитывать при проведении диспансеризации и реабилитации пациентов, что способствует целенаправленной ранней диагностике и своевременной коррекции дефицитных состояний.

Проведено анализ диагностической ценности определения генетических маркёров целиакии в подтверждении этого диагноза у пациентов на БГД и в выявлении чувствительности к глютену.

Опыт применения амарантовых продуктов позволяет рекомендовать их для постоянного потребления в БГД. В комплексной программе реабилитации у больных с непереносимостью глютена эффективно использование продуктов из амаранта за счет достижения нормализации нутритивных нарушений, способностью разнообразить питание и повысить приверженность пациентов к более строгому соблюдению диеты. Следует отметить, что данный продукт значительно дешевле импортных и доступен пациентам РФ, что решает вопросы качественной и доступной терапии, а так же способствует решению задач импортозамещения.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна и реализации диссертационного исследования. В период выполнения работы проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации, самостоятельно получены данные и оценены результаты исследования. В

работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на группы, осуществлено динамическое клиническое наблюдение, статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации.

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

Полученные диссертантом результаты исследования, иллюстрированные таблицами и рисунками, и вытекающие из них выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений, подтверждаются достаточным объёмом клинических наблюдений (В исследование включено 97 пациентов, в основную группу вошли 37 детей с ранее установленным диагнозом целиакии (K90.0) в возрасте от 1 года до 17 лет, в контрольную группу вошли 60 условно здоровых детей) и современным уровнем обследования. Анализируемый материал обобщён и обработан с применением различных современных статистических методов с учетом численности анализируемых групп и поставленной задачи, что позволяет обосновать достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Результаты работы оформлены в виде рукописи объёмом 154 страниц компьютерного текста, иллюстрирована 29 таблицами, 49 рисунками. Построение диссертации традиционно. Она состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы (211 источников, из них 113 отечественных и 98 зарубежных). Автором приведено чёткое обоснование актуальности, научной новизны и практической значимости исследования, цели, сформулированы задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме имеет подразделы, касающиеся современных представлений об этиопатогенезе, распространённости целиакии, закономерностях формирования клинических симптомов. Автором

представлены современные принципы серологической и морфологической диагностики целиакии и терапии. Диссертация представлена в классической структуре.

Автор приводит подробную характеристику обследуемого контингента, используемых в работе диагностических методов и методов статистической обработки полученных результатов. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечена представительностью выборки пациентов и тщательностью количественного и качественного анализа, системностью исследовательского алгоритма, применением современных методов статистической обработки информации с учетом специфики и численности групп. Автор подробно описывает все используемые методы.

Результаты исследования подробно изложены в соответствующей главе и подробно описаны. Представленные в работе результаты тщательно документированы, наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками. Полученные диссертантом данные базируются на фактически полученном материале и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Автором проведено обсуждение результатов работы. Практические рекомендации и выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором. имеют несомненное научное и практическое значение. Представленные выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Практические рекомендации обоснованы данными собственных исследований.

Результаты диссертационной работы широко обсуждены в печати и на научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в т.ч. 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, получено 1 свидетельство об официальной регистрации базы данных. Особо следует отметить, что диссертационное исследование отмечено грантом Фонда развития малых форм предприятий в научно-технической сфере» по программе «У.М.Н.И.К.», стипендией Президента РФ по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2015-2016 год, что подтверждает его актуальность и

практическую значимость. Материалы, представленные в научных публикациях, в полной мере отражают основные результаты диссертационной работы, а автореферат включает ее основные положения.

Замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Однако, стоит отметить следующие недостатки: 1. не все таблицы содержат информацию об используемых методах статистического анализа и критерии достоверности; 2. Вывод №2 очень объемный.

Имеются неудачные выражения, как например : «При оценке по ВОЗовским критериям» , «значения BCL и P1NP приблизились к показателям контрольной группы». Не совсем понятны выражения: «редко и незначительно нарушают диету»

Вопросы для дискуссии:

1. Как часто встречаются генетические HLA специфичности целиакии при непереносимости глютена и в популяции?
2. Американская ассоциация гастроэнтерологов (AmJGastroenterol. Authormanuscript; availableinPMC 2014 May 01.) считает, что применение тестирования DQ2/DQ8 не должно использоваться рутинно (Strongrecommendation, moderatelevelofevidence), а только в при сложностях в диагностике целиакии (Strongrecommendation, moderatelevelofevidence). Кроме того, если в общей популяции HLA-DQ2 и HLA-DQ8 гаплотипы идентифицируются от 36% до 53%, то наличие этих гаплотипов у пациента, имеющего определенные особенности метаболизма глютена только предрасполагает к развитию болезни. Прокомментируйте данный подход в соответствии с вашими результатами.
3. Почему были выбраны показатели, характеризующих нутритивную недостаточность в виде альбумина, общего белка?
4. Изучали ли потребление кальция с пищей при оценке минеральной плотности костной ткани?
5. Как часто необходимо оценивать нутритивный статус детей с непереносимостью глютена, длительно соблюдающих БГД, содержание в

крови ионизированного кальция, цинка, железа, витамина В₆, а также минеральной плотности костной ткани?

Заключение

Диссертационная работа Бавыкиной Ирины Анатольевны на тему: «Нутритивный статус и оптимизация диетотерапии у детей с непереносимостью глютена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук А.А. Звягина, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной задачи педиатрии по повышению качества реабилитационных мероприятий у детей с непереносимостью глютена. По актуальности, методическому уровню, научной новизне полученных результатов, а также с учетом их практической значимости диссертация И.А. Бавыкиной соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент, профессор, доктор медицинских наук, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел. 8(495)111-03-03, e-mail: elenafpk@mail.ru)

21 марта 2016 г.



Кондратьева Елена Ивановна

Подпись д.м.н., профессора Е.И.

Кондратьевой удостоверяю

*Ученый секретарь ФГБНУ, ИГиЭ,
К.М.Н. Селенкина С.А.*