

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России,

доктор биологических наук, профессор РАН

Д.В. Ребриков

14/12 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 персонифицированного назначения диеты детям с РАС будет способствовать стандартизации терапевтических подходов при своевременном выявлении пациентов, нуждающихся в назначении диетотерапии, и объективной оценки её эффективности.

Таким образом, диссертационное исследование, посвященное обоснованию персонифицированного 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 объёмом 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 клинικο-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

телефон: 8 (495) 434-14-22

