

7
№ 1230/02-23-61
лист 24 09 20 23
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Самарский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Звягина Александра
Алексеевича на диссертацию Коноваловой Анны Михайловны на тему
«Комплексный подход к диагностике гастроинтестинальной пищевой
аллергии у детей раннего возраста с хронической диареей»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

1 Актуальность выполненного исследования.

В представленной к защите кандидатской диссертации Коноваловой Анны Михайловны изучены клинические и лабораторные аспекты диагностики аллергического поражения толстой и тонкой кишки у детей раннего возраста, что представляет значимый интерес как в научном, так и в практическом плане. Это связано, во-первых, с недостаточностью в настоящее время в практической педиатрии методов диагностики аллергопатологии нижних отделов ЖКТ у детей первых лет жизни, а во-вторых, с высокой распространенностью гастроинтестинальной аллергии и устойчивой тенденцией к её дальнейшему увеличению.

Диагностика гастроинтестинальных форм аллергии у детей раннего возраста в настоящее время крайне затруднена. Специфических клинических симптомов нет, в настоящее время доказано, что проявлениями аллергии в раннем возрасте могут быть срыгивания, диарея, запоры, гематохезис, колики. Диагностические тесты отсутствуют, фактически диагноз устанавливается на основе эффективности гипоаллергенной диеты / элиминационной пробы. Определение IgE малоинформативно у детей этого возраста, т.к. имеются не-IgE-опосредованные реакции, например на белок коровьего молока. Выявление эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки требует проведения инвазивного метода - колоноскопии, что применяется у детей раннего возраста в исключительно редких случаях. Провокационные пробы, кожные пробы в этом возрасте практически не применяются. В этой связи привлекают внимание неинвазивные лабораторные тесты по определению

маркёров в кале, аналогичные кальпротектину - белку цитозоля полиморфноядерных нейтрофилов, повышающемуся в кале при их инфильтрации слизистой оболочки, например при язвенном колите, болезни Крона и широко используемому на практике. Таким маркером в кале при аллергическом воспалении тонкой и толстой кишки может быть эозинофильный нейротоксин (ЭНТ), который недавно выделен, исследования его единичные, а это представляет особый интерес.

У детей раннего возраста одним из самых частых нарушения со стороны ЖКТ является синдром хронической диареи (СХД), причины которой в этом возрасте весьма разнообразны. Это и врождённые заболевания с синдромом мальабсорбции, функциональные нарушения ЖКТ, воспалительные заболевания, гельминтозы, а также аллергические заболевания ЖКТ, удельный вес которых в последние годы постоянно возрастает, что делает весьма актуальной проблему дифференциальной диагностики СХД и последующей адекватной терапии. Многие аспекты этого разработаны недостаточно и представляют трудности для практической работы врачей-педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов.

Таким образом, диссертационное исследование А.М. Коноваловой посвящено актуальной и значимой для педиатрии и детской гастроэнтерологии теме.

2 Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.

Новизна исследования заключается в том, что автором впервые проведён анализ уровня ЭНТ в кале у детей раннего возраста с СХД, определены клинко-лабораторные особенности детей при его повышении и на основании многофакторного регрессионного анализа выделены наиболее значимые признаки для диагностики аллергического энтерита / колита.

Впервые создан алгоритм диагностики аллергических заболеваний кишечника у детей раннего возраста с СХД с учётом содержания ЭНТ в кале, определены его показатели диагностической точности.

Также новизной обладают результаты анализа состояния здоровья детей раннего возраста, страдающих СХД, с выделением перинатальных факторов, способствующих развитию этого синдрома, и с созданием двух компьютерных программ по диагностике хронической диареи, на которые получены свидетельства о государственной регистрации.

Достоверность полученных результатов обеспечивается, во-первых, достаточным количеством пациентов в группах – в исследование включено 70 детей группы наблюдения и 70 детей контрольной группы, во-вторых, чётким и логичным дизайном выполнения работы, в третьих, адекватной статистической обработкой полученных данных – использовались критерий χ^2 , Манна-Уитни регрессионный анализ, ROC-анализ, другие значимые статистические показатели, отвечающие требованиям доказательной медицины.

3 Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Полученные диссертантом результаты исследования и вытекающие из них выводы, практические рекомендации обоснованы достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Выполненный объем исследований полностью отвечает требованиям к кандидатским работам и позволяет полностью раскрыть поставленные автором цель и задачи исследования. Цифровой материал обработан тщательно, корректно и представлен убедительно.

Достаточный объем клинического материала, методически правильный подход к планированию и выполнению исследования, грамотная интерпретация полученных данных позволяет судить о научной обоснованности результатов, выводов и практических рекомендаций.

4 Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.

Разработанные компьютерные программы по диагностике хронической диареи у детей первого года жизни и старше 1 года (Свидетельства о госрегистрации №2021615660 и №2021615771 от 05.04.2021) позволяют своевременно диагностировать данное состояние с учётом возрастных

особенностей и начать диффдиагностику. Предложенный алгоритм проведения диффдиагностики с включением определения ЭНТ способствует ранней диагностике аллергического поражения толстой и/или тонкой кишки и своевременной противоаллергической терапии.

Описанные автором особенности состояния здоровья детей раннего возраста с СХД и факторы риска для гастроинтестинальной пищевой аллергии позволяют своевременно проводить комплекс лечебно-профилактических мероприятий при диспансерном наблюдении.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждений практического здравоохранения (педиатрического корпуса ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, ГБУЗ СО СГБ №7).

5 Оценка содержания диссертации.

Диссертация построена по традиционному принципу, написана на 141 странице и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», главы результатов исследования (включает 3 раздела), заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 105 отечественных и 189 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 15 рисунками, 2 клиническими наблюдениями.

Во введении убедительно показана актуальность темы исследования, чётко сформулирована цель - на основе сравнительного многофакторного анализа разработать комплексный подход к диагностике гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с хронической диареей, включающий определение эозинофильного нейротоксина в копрофильтрате, для решения которой поставлены 4 задачи. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концепцию диссертации и состоят из 4 пунктов. Далее чётко изложены результаты работы в соответствующих подразделах.

Обзор литературы отражает современное состояние проблемы, содержит актуальные данные литературы о причинах и последствиях хронической диареи, пищевой аллергии у детей, проблемах их диагностики.

Вторая глава диссертации посвящена дизайну и методам исследования. Дизайн заключался в проведении 2 этапов: на первом - анкетирование 162 родителей детей раннего возраста (22 ребёнка в последующем были исключены из исследования из-за отказа от участия, других причин), на втором – определение ЭНТ и деление детей на группы «случай», «контроль» и подгруппы. На 2 этапе обследовано 100 детей раннего возраста (30 чел. контрольная группа, 70 чел. группа наблюдения. Описаны критерии включения в исследование и исключения из него. Детям проведено комплексное обследование. Определение ЭНТ проводилось современным методом ИФА. Подробно описаны методы статистической обработки полученных данных, которые отвечают современным критериям доказательной медицины

Третья глава посвящена результатам исследования. В разделе 3.1. подробно анализируются факторы риска, способствующие развитию хронической диареи: перинатальные, анамнеза жизни и заболевания, показатели физикального обследования, лабораторных методов исследования. В разделе 3.2. автор приводит результаты анализа клинико-лабораторных ассоциаций хронической диареи с повышенным уровнем эозинофильного нейротоксина. Для этого используются анамнестические данные, в т.ч. перинатальные факторы, характер и сроки вскармливания, показатели физического развития, наличие гастроэнтерологической и аллергической патологии, лабораторные показатели. Раздел 3.3 посвящен анализу возможности диагностики гастроинтестинальной аллергии у детей с хронической диареей с использованием теста на эозинофильный нейротоксин в кале. Для этого подробно излагается анализ корреляционных связей между уровнем ЭНТ и другими показателями с выводением уравнений регрессии, проводится сравнительная оценка наглядности анамнестических, клинико-параклинических данных с использованием меры Кульбака, обосновываются диагностические критерии групп риска по гастроинтестинальной пищевой аллергии с последующим тестированием box-plot, определяются показатели диагностической точности по ROC-кривой. Тем самым обосновывается

предложенный автором алгоритм диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с СХД.

Заключение содержит итог и анализ полученных результатов с акцентом на наиболее важные моменты материала. Выводы и практические рекомендации полностью согласуются с поставленными задачами и целью.

Таким образом, данная диссертация является завершенной научно-квалификационной работой.

Материалы рецензируемой работы хорошо представлены в печати, опубликовано 13 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России по специальности Педиатрия, 4 статьи в журналах, входящих в Scopus, получено 2 свидетельства о государственной регистрации на программу для ЭВМ.

Вопросы и замечания: принципиальных замечаний и вопросов нет. С учётом практической значимости представленной диссертации хотелось бы задать следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Используемый вами показатель – ЭНТ, мало знаком педиатрам, расскажите более подробно, какие имеются современные данные о роли этого белка и возможностях его в диагностике аллергопатологии?
2. У 38 детей вы выявили повышение ЭНТ и диагностировали у них аллергическую энтеропатию или проктоколит, что вы с ними делали далее, какое лечение они получали, кроме диеты?

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автореферат оформлен правильно.

7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней».

Таким образом, диссертационная работа Коноваловой Анны Михайловны на тему «Комплексный подход к диагностике гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с хронической диареей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Коноваловой Анны Михайловны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

доктор медицинских наук, доцент
профессор кафедры пропедевтики детских болезней
и поликлинической педиатрии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
шифр специальности 3.1.21. Педиатрия

394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел.: +7(473) 255-57-53; e-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись д.м.н., доцента, профессора А.А. Звягина удостоверяю
Начальник УК ФГБОУ/ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

с отяжелевшим
одеянием

27.09.2022