

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Звягина Александра Алексеевича
на диссертационную работу Абузина Михаила Николаевича на тему
«Гастроинтестинальные осложнения программной терапии иммунной
тромбоцитопенической пурпуры у детей: профилактика и лечение»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.21 – педиатрия,
3.1.28 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

В рецензируемой работе Абузина М.Н. изучены различные аспекты гастроэнтерологических нарушений у детей с иммунной тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), влияние на их развитие проводимой терапии, а также эффективность коррекции, что представляет значимый интерес как в научном, так и в практическом плане. Это связано, во-первых, с недостаточностью имеющихся сведений о состоянии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных ИТП, которым в качестве терапии первой линии применяются глюкокортикостероидные (ГКС) препараты, обладающие хорошо известным побочным действием на органы пищеварения в виде эпигастральной боли, диспепсии и кровотечений. Во-вторых, с высоким удельным весом данной патологии, на долю которой приходится не менее 40% всех геморрагических синдромов у детей, и которая является наиболее часто встречающейся формой тромбоцитопений.

Иллюстрацией влияния патологии ЖКТ на развитие тромбоцитопении являются рекомендации международных обществ (ESPGHAN, NASPGHAN) и Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по проведению антихеликобактерной терапии детям с хронической ИТП при выявлении *H.pylori*, хотя при этом получены неоднозначные результаты повышения тромбоцитов. Нарушения со стороны ЖКТ при ИТП являются малоизученными, сведения литературы по этому вопросу ограничены. Это, прежде всего, касается вопросов связи

аутоиммунных механизмов поражения тромбоцитов и состояния кишечника, ведь хорошо известно, что в кишечнике локализуется около 70% всех иммунокомпетентных клеток организма и 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани и клеток. Не изучена роль дисбиоза кишечника при ИТП, хотя состоянию микробиома кишечника в настоящее время уделяется большое значение при самой разной патологии. Очень мало освещена в литературе роль нейро-гуморальных факторов регуляции функций органов пищеварения, нарушений панкреатической секреции и других аспектов, несмотря на частое (до 60%) выявление гастроэнтерологических симптомов у пациентов с ИТП.

В настоящее время в отечественной литературе очень мало работ по функциональному исследованию органов ЖКТ с применением электрогастроэнтерографии, так как возможность использования этого метода имеется у ограниченного числа медицинских учреждений. Это касается как гастроэнтерологической патологии, функциональный характер которой имеется у 80-90% больных, так и не гастроэнтерологических заболеваний, и особенно, таких как ИТП, когда невозможно проводить эндоскопическое исследование из-за провокации кровотечения. Поэтому, проведение электрофизиологического исследования, позволяющего дифференцированно оценить состояние моторики отделов ЖКТ, влияние различных схем терапии, подбор эффективных препаратов для коррекции нарушений, является актуальной и представляющей интерес работой, особенно у детей, имеющих ограничения в обследовании.

Таким образом, диссертационное исследование М.Н. Абузина посвящено актуальной и значимой для педиатрии и гематологии теме.

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

Полученные диссертантом результаты исследования и вытекающие из них выводы, практические рекомендации обоснованы, во-первых,

достаточным объёмом наблюдений пациентов с ИТП, резистентной к ГКС, которым для диагностики гастроинтестинальных нарушения использовались диагностически значимые методы. Во-вторых, адекватной статистической обработкой полученных данных. Использовались современные методы параметрической и непараметрической статистики. Поэтому полученные результаты и выводы не вызывают сомнений. Данные наглядно представлены и проиллюстрированы.

Выносимые на защиту положения развиваются и обосновываются логически в процессе изложения материала диссертационной работы. На основании полученных результатов автором сформулированы 6 выводов и 4 практических рекомендации, которые полностью согласуются с поставленными задачами и целью исследования.

В выполненной диссертационной работе подробно исследованы основные вопросы поставленной научной проблемы, она соответствует внутреннему единству, что подтверждается методологической основой, последовательностью анализа и взаимосвязанностью выводов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные автором, являются обоснованными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, полученных диссертантом, не вызывает сомнений, т.к. в исследование включено достаточное количество пациентов с ИТП, резистентной к ГКС – на 1 этапе 144 ребёнка от 1 года до 17 лет, на 2 этапе 91 больной 3-17 лет, которые распределены в репрезентативные группы – основную, куда вошли 58 детей, и контрольную – 33 человека. Важно отметить, что диагноз ИТП устанавливался на основании современных российских и европейских критериев, а для выявления гастроинтестинальных нарушений применялись современные информативные методы, имеющие высокую диагностическую точность:

метод ИФА для определения грелина, молекулярно-генетическое исследование на наследственные панкреатиты, определение фекальной эластазы-1 для диагностики панкреатической недостаточности, метод периферической электрогастроэнтерографии для оценки моторики ЖКТ, короткоцепочечные жирные кислоты для оценка метаболической активности кишечной микрофлоры. Также достоверность положений, выводов и рекомендаций обеспечена адекватной статистической обработкой полученных данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Данные наглядно представлены и проиллюстрированы.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- установлено, что проведение ГКС-терапии у 86,8% детей с ИТП сопровождается развитием гастроэнтерологических жалоб, при этом половине детей сопроводительная терапия для предотвращения побочных эффектов не назначалась;

- впервые у детей ИТП определены моторные нарушения различных отделов ЖКТ при проведении периферической электрогастроэнтерографии и доказаны преимущества этого метода как неинвазивного высокоинформативного, позволяющего достоверно оценить характер электрической активности и моторики отделов ЖКТ при невозможности проведения инвазивных методов диагностики у детей с гастроинтестинальными осложнениями при глубокой тромбоцитопении менее $20-30 \times 10^9/\text{л}$. Особую новизну и значимость имеют данные, показывающие сочетание у пациентов разнонаправленных электрофизиологических и моторных нарушений в разных отделах ЖКТ (гипермоторику в одних отделах и гипомоторику в других), что доказывает преимущество назначения препаратов прокинетического действия, а не спазмолитического;

- выявлены корреляционные связи между постпрандиальным уровнем

грелина и моторными нарушениями желудка и ДПК и доказано, что исследование продукции грелина эффективно как скрининговый метод диагностики нарушений моторики желудка и 12-перстной кишки при ИТП у детей;

- впервые при ИТП у больных выявлена панкреатическая недостаточность у каждого четвертого пациента, с преобладанием относительной и единичными случаями абсолютной (у 5,2%), при этом гетерозиготные мутации, характерные для наследственного панкреатита, выявлены у отдельных больных при относительной недостаточности поджелудочной железы;

- предложена патогенетическая схема, описывающая взаимосвязь основного патологического процесса и нарушений со стороны органов пищеварения на основе которой впервые разработан алгоритм сопроводительной терапии для пациентов с ИТП и гастроинтестинальными нарушениями и доказана целесообразность и эффективность включения в состав комплексной терапии ИТП у детей прокинетики тримебутина малеата для коррекции функциональных гастроинтестинальных нарушений;

- установлено, что назначение препаратов интерферона-альфа-2b в малых дозах и стимуляторов рецепторов тромбопоэтина ведёт не только к снижению активности иммунного процесса и купированию геморрагических симптомов, но и симптомов со стороны ЖКТ. У препаратов данных групп не выявлено неблагоприятного побочного действия на ЖКТ при ИТП у детей, что является дополнительным аргументом для длительного их применения в лечении.

Таким образом, все научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обладают новизной и достоверностью.

Научная новизна и достоверность полученных данных, а также хорошие исследовательские навыки диссертанта, подтверждаются уровнем публикаций: 8 печатных работы, в т.ч. 4 статьи в журналах,

рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и включенных в международную реферативную базу данных Scopus, 2 публикации в материалах международных конгрессов (26th United European Gastroenterology Week, Vienna, Austria, 2018; 6th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Copenhagen, Denmark, 2020).

Оценка структуры и содержания работы

Диссертация написана по традиционному плану. Она изложена на 171 странице машинописного текста и включает введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты проведенного исследования, обсуждение результатов исследования), выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 7 рисунками и 47 таблицами.

В введении обоснована актуальности темы, определена цель и задачи исследования, изложена научная новизна и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту. Также во введении изложены данные об апробации работы и внедрении результатов исследования в практику.

В обзоре литературы подробно изложены современные представления об этиологии, патогенезе и лечении ИТП у детей, а также в отдельном разделе описаны литературные данные по нарушениям органов ЖКТ при данном заболевании. Обзор литературы хорошо читается, материал изложен последовательно, логично, написан хорошим литературным языком и показывает хорошую осведомленность и знания диссертанта в исследуемой проблеме. В список литературы включено 230 источника, в т.ч. 43 отечественных и 187 зарубежных.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, дана подробная характеристика пациентов, вошедших в исследование, детально описан дизайн исследования, перечислены использовавшиеся в работе общеклинические, лабораторные и инструментальные методики, а

также специальные методы исследования, статистические методы обработки полученных данных.

В третьей главе последовательно в подразделах излагаются полученные результаты. В начале дается характеристика включённых в группы наблюдения пациентов по данным анамнеза жизни, физическому развитию, особенностям течения и лечения ИТП, развитию гастроэнтерологических жалоб, оценке вегетативного тонуса, наличию сопроводительной терапии при лечении ГКС, развитию симптомов поражения ЖКТ в зависимости от режима ГКС-терапии, изменениям общего и биохимического анализов крови, обследованиям пациентов на инфекции, включая *H. pylori*. Затем в отдельных разделах подробно анализируются в выделенных группах уровень грелина в сыворотке крови, состояние кишечного пищеварения, уровень короткоцепочечных жирных кислот, результаты эхографии органов брюшной полости, периферической ЭГЭГ. Анализ данных обследований проводится до применения тримебутина малеата, затем на фоне (14 день) и после его применения (через 1 год). Отдельный раздел посвящён подробному анализу терапии миметиками тромбозитиновых рецепторов тромбоцитов и препаратом интерферона-альфа-2b, где проанализированы показатели течения ИТП и симптоматика со стороны ЖКТ при динамическом наблюдении. Следующий раздел посвящен молекулярно-генетическому обследованию на наследственные панкреатиты при ИТП у детей, где приводятся результаты обследования на наличие мутаций в генах SPINK1 (*167790) и CFTR (*602421), были выявлены у 2 больных. Заключает главу раздел с тремя клиническими примерами, которые наглядно иллюстрируют ход выполнения диссертационного исследования, последовательность и результаты обследования пациентов, их лечение и наблюдение.

В четвертой главе приведено обсуждение полученных результатов в сравнении с данными мировой литературы. Автор последовательно и

скрупулёзно сопоставляет собственные данные и имеющимися литературными и совершенно обоснованно выходит на выводы и научную новизну полученных данных. Диссертация хорошо иллюстрирована корректно составленными таблицами и рисунками, которые значительно облегчают восприятие проведенного диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью согласуются с поставленными задачами и целью.

Таким образом, данная диссертация является законченной научно-квалификационной работой и оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Значимых, принципиальных замечаний, а также вопросов, по диссертации нет. К недостаткам текста диссертации, автореферата относятся отдельные опечатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа М.Н. Абузина «Гастроинтестинальные осложнения программной терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры: профилактика и лечение» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Бельмера Сергея Викторовича и кандидата медицинских наук, доцента Донюш Елены Кронидовны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение качества лечения детей с иммунной тромбоцитопенией и гастроинтестинальными нарушениями на основании изучения нарушений органов пищеварения и их коррекции сопроводительной терапией, имеющей существенное значение для педиатрии, гематологии и переливания крови.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Абузина М.Н. полностью

соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.13 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1024 от 28.08.2017, №1168 от 01.10.2018, №1539 от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских, а ее автор Абузин Михаил Николаевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – педиатрия, 3.1.28 – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.00.09–Педиатрия), 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

Звягин Александр Алексеевич

18 ноября 2022 г

Подпись д.м.н., профессора А.А. Звягина удостоверяю

Начальник УК ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

С.И. Скорынин

Почтовый адрес: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10.

Телефон: +7(473) 265-65-62.

E-mail: zvaygaa@mail.ru.