

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
"Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Д.О. Иванов
« 34 » октября 2022 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы 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 и 3.1.28 – Гематология и
переливание крови**

Актуальность темы исследования

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура или иммунная тромбоцитопения (ИТП) – одно из наиболее распространенных геморрагических заболеваний у детей, которое может быть самостоятельным (первичная ИТП) или сопровождать другие иммунопатологические заболевания (вторичная ИТП), протекать остро или принимать персистирующее или хроническое течение. При этом критическое снижение

уровня тромбоцитов – ниже $20-30 \times 10^9/\text{л}$, сопряжено с высоким риском кровотечений, в том числе – из желудочно-кишечного тракта. При глубокой тромбоцитопении менее $20-30 \times 10^9/\text{л}$ эндоскопическое исследование и применение эндоскопических методов остановки кровотечения противопоказаны, эндоскопия с биопсией разрешены только при уровне $\text{Tr} > 50 \times 10^9/\text{л}$. Это ограничивает интерпретацию симптомов и оценку истинной частоты осложнений со стороны органов пищеварения. В связи с этим, в литературе указывается весьма широкий диапазон проявлений и осложнений ИТП со стороны ЖКТ – от 6 до 60%. Наиболее частым абдоминальным симптомом у детей с ИТП являются боли в животе, но генез их может быть различным. Они могут быть вызваны эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, моторными нарушениями ЖКТ, изменением состава кишечной микробиоты и ее метаболитов, развитием панкреатита. Поскольку при хронической ИТП базисная терапия обычно включает разные варианты лечения глюкокортикостероидами, абдоминальные жалобы могут быть обусловлены побочными эффектами этой терапии. Применяемые в последние годы для лечения хронической ИТП новые группы препаратов - агонисты рецепторов тромбopoэтина, интерферон-альфа2b, также могут сопровождаться развитием побочных реакций со стороны ЖКТ, что практически не изучено у детей. Ограничение использования эндоскопии для верификации изменений со стороны ЖКТ требует поиска новых неинвазивных методов, способных оценить различные функции ЖКТ и лучше понять истинную причину нарушений. До настоящего времени не изучены частота и характер моторных нарушений ЖКТ, функциональное состояние ВНС, гормональной регуляции моторики гастродуоденальной зоны, метаболом кишечной микробиоты. Не изучено влияние на развитие гастроинтестинальных симптомов различных режимов гормонотерапии, а также влияние агонисты рецепторов тромбopoэтина, интерферон-альфа2в. Все вышеизложенное аргументирует актуальность выбранного автором направления научных исследований, а

также обосновывает главную цель представленной работы - повышение эффективности программной терапии у детей с гастроинтестинальными осложнениями при ИТП на основании изучения характера нарушений органов пищеварения и их коррекции при оптимизации сопроводительной терапии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Абузина М.Н. проведена на стыке двух научных специальностей и соответствует шифрам – 3.1.21 Педиатрия и 3.1.28 Гематология и переливание крови педиатрия. Она затрагивает область клинической медицины, изучающей патологию детского возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения осложнений гематологической патологии и ее лечения и имеет непосредственную связь с важнейшими направлениями современной медицины – изучением механизмов нарушений функций ЖКТ и оптимизацию терапии ИТП для повышения ее эффективности и снижения риска развития осложнений за счет разработки сопроводительной терапии.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертации М.Н.Абузина показана высокая частота гастроинтестинальных жалоб у детей с ИТП. Сопоставление ретроспективного и проспективного подхода позволило установить реально более высокий уровень вовлечения ЖКТ (86,8%), полученный на основании обследования и наблюдения за больными, в сравнении с предполагавшимся ранее (45,8%) на основании изучения предшествующей медицинской документации.

Автором проведена комплексная оценка состояния органов и функций ЖКТ на фоне персистирующей и хронической ИТП. Это позволило создать

логистическую модель наиболее частых нарушений органов пищеварения и их взаимосвязи с вероятными механизмами, лежащими в их основе. Так, автором впервые при ИТП на фоне разных схем терапии изучена моторная функция ЖКТ с помощью периферической электрогастроэнтерографии (ПЭГЭГ), которая установила наиболее частые варианты нарушений моторики гастродуоденальной зоны. Параллельное изучение вегетативного статуса с помощью общепринятых функциональных проб (индекс Кердо) показало высокую частоту вегетативных нарушений (90-96%) и их наиболее частую направленность (симпатикотонию), которая, возможно, обусловлена стрессовым фактором и применением глюкокортикостероидов. Исследование у этих же пациентов уровня грелина, в том числе постпрандиально, позволило установить высокую частоту повышения его уровня и тесную корреляцию с определенными нарушениями моторной функции гастродуоденальной зоны, по данным ПЭГЭГ. Исследование спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кале позволило установить нарушения микробного метаболизма в кишечнике (повышение уровня ацетата, изокилот, анаэробного индекса), что указывает на выраженные дисбиотические нарушения, также влияющие на развитие моторных нарушений, висцеральной гиперчувствительности и диспепсических и болевых симптомов. В работе оценена также внешнесекреторная функция поджелудочной железы по уровню эластазы-1 в кале и установлено, что у 4% больных ИТП имела место абсолютная, а у 19,8% - относительная панкреатическая недостаточность, что также вносило свою лепту в развитие гастроинтестинальных симптомов. Таким образом, на основании неинвазивного, но комплексного многопланового исследования, автору удалось раскрыть вероятные механизмы нарушений функций органов пищеварения, показать значимость регуляторных нейрогуморальных расстройств, роль дисбиотического метаболома, в части случаев - экзокринной недостаточности поджелудочной железы. На основании полученных данных была создана модель, описывающая взаимосвязь ИТП и функциональных расстройств органов пищеварения.

Важным аспектом работы является оценка различных схем терапии хронической ИТП и их влияния на развитие гастроинтестинальных симптомов и нарушение пищеварительных функций. Установлено, что наиболее негативное влияние оказывают глюкокортикостероиды, особенно повторные и длительные курсы. Препараты 2 линии: интерферон-альфа 2b или агонисты тромбопластина не оказывают негативного воздействия на ЖКТ. Сопроводительная терапия тримебутина малеатом достоверно снижала частоту гастроинтестинальных нарушений, улучшала показатели ПЭГЭГ, гастрина, уровня КЩЖК при динамической оценке через 2 недели и сохраняла достигнутый эффект долгосрочно, в течение года. Полученные результаты позволили рекомендовать оптимальные схемы терапии ИТП, направленные на достижение результата и снижение частоты побочных реакций.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа М.Н.Абузина установила высокую частоту гастроинтестинальных нарушений при ИТП, которые были выявлены неинвазивными методами. Данные методы могут быть рекомендованы для оценки характера функциональных нарушений при появлении жалоб. В исследовании показано, что исследование продукции грелина эффективно как объективный метод диагностики нарушений моторики желудка и 12-перстной кишки при ИТП у детей, выявлены прямые корреляционные связи между постпрандиальной реакцией грелина и относительной мощностью желудка и коэффициентом ритмичности ДПК после еды. Показана возможность применения в практике педиатра и детского гематолога метода ПЭГЭГ с целью неинвазивной диагностики нарушений моторики органов пищеварения.

Впервые при ИТП у детей показана достаточно высокая частота вовлечения поджелудочной железы и формирования экзокринной панкреатической недостаточности (24%), что позволяет рекомендовать

проведение исследования эластазы-1 в кале при появлении диспепсических симптомов на фоне ИТП. Только у 2 (11,1%) детей с относительной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы по результатам молекулярно-генетического исследования были выявлены гетерозиготные мутации, характерные для наследственного панкреатита, что имеет значение для понимания механизма развития поражения поджелудочной железы. Однако большинство случаев вовлечения поджелудочной железы генетически не детерминированы и могут быть объяснены массивным разрушением тромбоцитов при ИТП и нарушением микроциркуляции в мелких сосудах поджелудочной железы. Установлена также связь вовлечения поджелудочной железы с применением высоких доз гормонов. Эти результаты могут иметь большое значение для практики и требовать дополнительного внимания и своевременной ферментотерапии при установлении экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Определение спектра КЖК в кале для оценки функционального состояния кишечного микробиоценоза, примененное автором в работе, и установленные нарушения, косвенно подтверждают вовлеченность кишечной микробиоты в комплексный механизм развития функциональных расстройств ЖКТ при ИТП, что должно учитываться и может требовать дополнительного назначения пробиотиков для коррекции дисбиоза.

В работе продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата тримебутин малеат при ИТП у детей при наличии функциональных нарушений моторики органов пищеварения. Было показано, что назначение в качестве сопроводительной терапии тримебутина малеата достигало уменьшения выраженности жалоб со стороны органов пищеварения, нормализации постпрандиальной реакции грелина в сыворотки крови, процессов кишечного переваривания, нормализации спектра КЖК в кале, положительных изменений по результатам проведения ПЭГЭГ.

На основании полученных результатов исследования при ИТП у детей обоснована модель, описывающая взаимосвязь основного патологического

процесса и нарушений со стороны органов пищеварения. Разработан алгоритм диагностики и лечения при ИТП у детей с гастроинтестинальными проявлениями.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературных данных, посвященных эпидемиологии, патогенезу, клинических, лабораторно-инструментальных особенностей современных методов терапии ИТП у детей, в частности гастроинтестинальным проявлениям при ИТП. Разработан дизайн исследования, создана база данных для систематизации, хранения и статистической обработки данных. Проведены ретроспективный анализ медицинской документации, проспективное исследование согласно намеченному плану и динамическое наблюдение за детьми. Автор лично принимал участие в обследовании и лечении детей, проспективно включенных в настоящее исследование. Выполнен анализ полученных данных, сформированы выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при обучении студентов старших курсов лечебных и педиатрических факультетов медицинских ВУЗов России, а также при обучении ординаторов по специальностям «педиатрия» и «гематология».

Результаты работы могут быть внедрены в работу педиатрических и гематологических отделений лечебно-профилактических учреждений России:

Публикации по результатам диссертационного исследования:

По результатам работы опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 -

в научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и 2 тезиса - в материалах международных конгрессов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российских, межрегиональных и международных конгрессах и конференциях.

Оценка содержания диссертации, её завершенности

Диссертационная работа М.Н.Абузина представляет законченный труд объёмом 171 страниц машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

В литературный обзор включены современные данные о ИТП у детей. В этой главе подробно описаны проявления и осложнения со стороны ЖКТ, а также различные аспекты терапии, включая лечение хронических форм с применением глюкокортикостероидов, агонистов тромбopoэтина, интерферона-альфа 2b. В 2 главе подробно представлен материал, дизайн исследования, этапы исследования, описаны все использованные методы исследования. В 3 главе анализируются результаты собственных исследований, глава подразделяется на подглавы, в которых представлены клинические проявления гастроинтестинальных симптомов при ИТП, результаты лабораторных данных, УЗИ, ПЭГЭГ, исследований уровня грелина, КЦЖК, оценки состояния поджелудочной железы и уровня эластазы-1 в кале. В этой же главе представлены результаты разных методов лечения: схем гормонотерапии, агонистов тромбopoэтина, интерферона-альфа 2b, а также динамическая оценка параллельного назначения тримебутина малеата с катamnестической оценкой клинических симптомов, данных ПЭГЭГ, грелина, КЦЖК через 2 недели и 1 год. В обсуждении работы результаты исследования, представленные в 3 главе, сопоставляются между собой, оценивается корреляция отдельных признаков, собственные данные сравниваются с данными литературы, затем следуют заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 230 источников, из которых 43

отечественных и 187 зарубежных.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована клиническими примерами, 7 рисунками и 47 таблицами, которые раскрывают результаты собственных исследований. Современная математическая обработка не позволяет сомневаться в достоверности полученных результатов и правильности выводов.

Сформулированные выводы полностью отвечают поставленным задачам диссертационной работы, подтверждены полученными данными, аргументированы. Практические рекомендации научно обоснованы и логично вытекают из материалов исследования.

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Замечания по диссертационной работе и вопросы к диссертанту

Принципиальных замечаний к диссертации нет. При оформлении диссертации целесообразно было результаты исследования разделить на несколько глав, в частности, результаты лечения и динамического наблюдения описать в отдельной главе.

В ходе ознакомления с материалом диссертации возникли вопросы:

1. Учитывая возникающий при ИТП риск кровотечений из ЖКТ, считаете ли вы целесообразным динамическую оценку гемоглобина/гаптоглобина в кале методом ИФА, который считается высоко чувствительным методом диагностики скрытой кровопотери с возможностью предположительной оценки ее уровня – в верхних или нижних отделах ЖКТ? Проводились ли такие исследования у детей с ИТП?
2. Целесообразно ли при хроническом течении ИТП у детей проводить эрадикацию *H.pylori* и меняет ли достигнутая эрадикация дальнейшее течение ИТП?

Вопросы не умаляют научного и практического значения работы и носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Абузина Михаила Николаевича «Гастроинтестинальные осложнения программной терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей: профилактика и лечение», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Бельмера Сергея Викторовича и кандидата медицинских наук доцента Донюш Елены Кронидовны, является завершённым научно-квалификационным трудом, выполненным лично автором, который содержит новое решение актуальной научной задачи по снижению гастроинтестинальных осложнений терапии иммунопатологической тромбоцитопенической пурпуры и имеет значение для теоретических и практических аспектов современной педиатрии, гематологии и практического здравоохранения в целом.

По актуальности, глубине, объёму проведённых исследований, а также научно-практической значимости полученных результатов диссертация Абузина Михаила Николаевича «Гастроинтестинальные осложнения программной терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей: профилактика и лечение», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальностям 3.1.21 – Педиатрия и 3.1.28 – Гематология и переливание крови, и отвечает п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденному Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в части требований предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 – Педиатрия и 3.1.28 – Гематология и переливание крови.

Материалы диссертационного исследования М.Н.Абузина «Гастроинтестинальные осложнения программной терапии иммунной

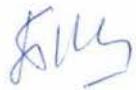
тромбоцитопенической пурпуры у детей: профилактика и лечение» и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Протокол № 7 от «27»_октября__2022 г.

Профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,

Доктор медицинских наук, профессор  Е.А.Корниенко

Профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М.Воронцова Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,

Доктор медицинских наук, профессор  К.И.Пшеничная

«31» октября 2022г

Адрес: 194100, ул.Литовская, д.2, Санкт-Петербург, тел.(812) 542-96-45

