

УТВЕРЖДАЮ
Директор ГБУЗ МО МОНИКИ
Им. М.Ф. Владимирского
д. м. н., профессор
Семенов Д.Ю.

«31» июль 2018 г



ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Крутихиной Светланы Борисовны на тему «Состояние желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью», представлений на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы выполненной работы

Периодическая болезнь – малоизученное заболевание детского возраста, которое проявляется своеобразной клинической картиной с лихорадкой, кратковременными серозитами и развитием амилоидоза – серьезного прогностически неблагоприятного осложнения. Патофизиологические механизмы, объясняющие происхождение перечисленных выше клинических симптомов, до сих пор в полной мере не раскрыты и являются предметом постоянного обсуждения. Несмотря на неоспоримые свидетельства распространенности этой нозологической формы в отдельных этнических группах, в настоящее время нет сомнений в том, что болезнь перестает быть узконациональной, представляет собой сложную дифференциально-диагностическую задачу с частой «клинической маской» острого живота и может встречаться в практике врача любой

специальности. В целом не вызывает возражений тот факт, что потребуются новые способы оказания медицинской помощи, включающие в том числе интеграцию специалистов разных специальностей. Это обозначает особую остроту и актуальность проблемы, которую выбрал диссертант.

Подтверждением наследственной природы периодической болезни стало открытие гена MEFV. Ныне известны не менее 29 мутаций, которые достоверно ассоциированы с развитием заболевания, что стало предпосылкой для проведения исследований по изучению зависимости между особенностями генотипа и клиническими проявлениями болезни. При анализе распространенности клинических синдромов у детей с периодической болезнью было установлено, что высокую диагностическую чувствительность имеет абдоминальная боль, которая возникает в результате асептического перитонита, мало отличающегося от септического, вследствие чего является причиной диагностических ошибок. Тем не менее, очень мало работ, касающихся изучения морфологических особенностей, возникающих гастроинтестинальных расстройств, а также клинико-морфологических корреляций патологии желудочно-кишечного тракта с мутациями гена-кандидата, ассоциированного с возникновением периодической болезни у детей.

Прогрессирующее снижение показателя эффективности лечебных мероприятий (антибиотико-, гормонотерапия, жаропонижающие средства, хлорохин, фенилбутазон, иммунотерапия, психотерапия, гипоаллергенная диета и тд.) обосновывает поиск новых диагностических и лечебных методов, которые можно было бы добавить к специфической медицинской технологии и в этом также заключается актуальность данного клинического исследования.

Основная цель, специально спланированной диссертационной работы, заключается в изучении функционального состояния желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью с разработкой алгоритма терапии коморбидной патологии у данной категории пациентов. Были

поставлены реальные задачи по исследованию морфофункционального состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, печени, билиарного тракта; выявлению особенностей клиники, течения и прогноза функциональных гастроинтестинальных расстройств с получением убедительных доказательств прямой зависимости от генотипа; оптимизации терапии функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с периодической болезнью.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательских работ Федерального Государственного Автономного Образовательного Учреждения Высшего Образования «Первый Московский Государственный Медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация представляет собой многолетнее, комплексное исследование и наблюдение за 66 больными с периодической болезнью. Дизайн клинических исследований, его объем и глубина, клиническая и статистическая обработка полученных результатов современны, достаточны для аргументации объективных выводов и практических рекомендаций. Обоснованность научных положений и выводов, сделанных автором на основании собственных наблюдений, несомненна – все они строго соответствуют полученным данным. Их научная новизна безусловна.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Углубленный подход к изучаемой проблеме позволил Крутихиной С.Б. получить диагностические данные, установить ряд новых закономерностей в формировании гастроинтестинальных расстройств, ассоциированных с различными генотипами периодической болезни, а также разработать

алгоритм лечения этих нарушений. Получены новые данные морфофункционального состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и частоты НР-инфекции, выявленные при эндоскопических исследованиях у детей с периодической болезнью. Благодаря лабораторно-визуальным технологиям, получены новые данные, которые расширяют современные взгляды на патогенетические механизмы развития вторичных изменений поджелудочной железы и билиарного тракта, характерных для приступного и внеприступного периодов периодической болезни. Получены доказательства того, что изучаемая патология у детей характеризуется особенностями клинической картины и течения заболевания в зависимости от конкретных мутантных аллелей гена MEFV. Обоснована целесообразность и подтверждена эффективность включения в традиционный лечебный комплекс микросферических ферментных препаратов и селективных спазмолитиков.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты анализа соотносительного вклада гастроинтестинальных расстройств и генетических факторов в формирование периодической болезни могут быть использованы для прогнозирования и своевременного проведения профилактических мероприятий. При этом целесообразно проводить первичный минимальный объем элементарного диагностического тестирования органов пищеварения с последующим использованием специализированных диагностических программ. Для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в практическое здравоохранение предложена разработанная методика курсового назначения микросферических ферментных препаратов и селективных спазмолитиков.

Внедрение в практику. Диссертация имеет высокий уровень внедрения. Результаты работы, основные научные положения и выводы используются в лечебном процессе гастроэнтерологического отделения

университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, включены в учебный процесс кафедры детских болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, используются в лекциях и практических занятий у студентов, клинических ординаторов и аспирантов. Материалы диссертации широко обсуждены на ведущих форумах, конференциях, представлены в печати. Опубликовано 4 работы, 2 из них в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведены обследования 66 пациентов с периодической болезнью, аналитическая и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Предложенный алгоритм диагностики и лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с генотипом и периодической болезнью рекомендуются к широкому внедрению в диагностических центрах, соматических, гастроэнтерологических отделениях, а также для использования в программах подготовки на этапах дипломного и последипломного образования врачей-педиатров, гастроэнтерологов, врачей функциональной диагностики.

Практические рекомендации доступны для широкого применения и могут быть использованы при построении лечебных и профилактических программ в соматических и гастроэнтерологических отделениях в различных регионах России.

Автореферат и публикации содержат основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет. Все указанное

позволяет положительно оценить выполненное исследование, которое, несомненно, вносит весомый вклад в клиническую медицину и перспективно в плане дальнейших научных разработок.

В рамках дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. В ходе лабораторных исследований определенных биохимических показателей получены средние цифры, которые вписываются в обозначенные пределы здорового человека (референсные значения). При отсутствии реальных отклонений этих лабораторных интервалов, корректно ли делать вывод о нарушении функции того или иного органа?

2. Известно, что коммерческий тест определения фекальной эластазы-1, имеет оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, его результаты расцениваются как норма – более 200 мкг/г, умеренно-легкая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы – 100-200 мкг/г, тяжелая степень – менее 100 мкг/г каловых масс. Хотелось бы получить авторские пояснения по трактовке представленных результатов и определения степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы – ибо как в приступный, так и вне приступный период периодической болезни, значения активности панкреатической эластазы-1 в кале превышали обозначенные выше показатели и были более 200 мкг/г.

Заключение. Диссертация Крутихиной Светланы Борисовны на тему «Состояние желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи - изучение особенностей формирования функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у больных периодической болезнью и разработка оптимальных лечебных мероприятий, что имеет существенное теоретическое и практическое значение для педиатрии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Крутихиной Светланы Борисовны на тему «Состояние желудочно-кишечного тракта у детей, больных периодической болезнью» соответствует требованиям, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016), а сам автор, Крутихина Светлана Борисовна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников педиатрического отделения и сотрудников кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Протокол № 6 от 17 мая 2018 года.

Руководитель педиатрического отделения,
заведующая кафедрой педиатрии
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук (14.01.08 – педиатрия)
профессор

Н.И. Урсова

государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
129110, г.Москва, ул.Щепкина, 61/2.
Tel.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru
www.monikiweb.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Наталии Игоревны Урсовой заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Кандидат медицинских наук



Д.А. Куликов