

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и медицинских технологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Денисова Михаила Юрьевича на диссертационную работу Замятиной Юлии Евгеньевны «Состояние слизистой оболочки пищевода у детей с коморбидной патологией: НР-ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология, 3.1.21 Педиатрия в диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)»

### Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на значимые достижения медицинской науки, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых характеризуются высокой распространенностью и коморбидностью. Показано, что гастроэнтерологическая патология оказывает влияние на состояние различных систем детского организма с самого раннего возраста. В то же время, коморбидная патология может обуславливать этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности патологии пищеварительного тракта.

Атопические заболевания у детей, коморбидно связанные с другой патологией, представляют значительные трудности в диагностике и тактике лечения. Взаимосвязь патологии желудочно-кишечного тракта и атопического дерматита (АД) обсуждалась в литературе многие десятилетия. В качестве важного патогенетического механизма развития подобной коморбидности выступает нарушение целостности эпителиального барьера для вирусно-бактериальных агентов, аллергенов и токсических субстанций. Данная ситуация приводит как к локальному воспалению слизистой оболочки ЖКТ, вторичному поражению аллергической природы органов пищеварения и других систем, нарушениям нутритивного статуса, в частности недостаточности питания. Первый эпителиальный барьер в системе пищеварения – это слизистая оболочка пищевода. Особенности ее состояния и функционирования представляются довольно сложными для

изучения. Ее повреждение возникает вследствие рефлюксных воздействий, патогенного влияния *H. pylori* и многих других факторов.

Автор правомерно указывает, что данные литературы о морфологическом состоянии пищевода у детей при коморбидной патологии весьма ограничены. Поэтому, актуальность исследования Ю. Е. Замятиной представляется очень важной и значимой в силу того, что необходимо установить выраженность морфологических изменений пищевода при АД и хроническом гастрите, ассоциированном с НР, определить особенности клинических проявлений у пациентов детского возраста с сочетанной патологией.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и в полной мере аргументированы. Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационной работе, определяется достаточным объемом клинического материала, использованием современных методов диагностики и способов статистической обработки материала, высоким методическим уровнем исследования.

Для решения поставленной цели и задач автором включено 90 пациентов в возрасте от 8 до 17 лет. Основная группа представлена 60 детьми, страдающих легкой и среднетяжелой формой АД в сочетании с НР+ХГ, группа сравнения – это 30 пациентов только с НР+ХГ; статистически по полу и возрасту группы одинаковы. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом случайной простой выборки, подтверждение диагнозов АД и НР+ХГ производилось согласно действующим клиническим рекомендациям. Критерии включения и невключения соответствуют научным требованиям.

Для решения научных задач, наряду с общеклиническими обследованиям, применены современные лабораторно-инструментальные методы исследования: биоимпедансометрия, эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта с последующим морфологическим исследованием биоптатов, верификация хеликобактерной инфекции различными способами, определение в сыворотке крови общего IgE, эозинофильного катионного белка, эозинофильного нейротоксина, ИЛ-4, -5 и -13, нейропептида Y, субстанции P, гастропанель «Биохит», в копрофильtrate – уровня зонулина. Таким образом, методы, использованные в работе, современны, информативны и полностью соответствуют решению поставленной цели и задач. Полученные в ходе работы данные подвергнуты тщательному научно-методологическому анализу с использованием необходимых для данного исследования параметрических и

непараметрических способов, сравнение в группах проводилось методами Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова и Ливиня.

Научные выводы объективны, подробно аргументированы, логически осмысленны, соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, обобщают важные достижения диссертационной работы Ю. Е. Замятиной и демонстрируют нейро-пептидное поражение пищевода на всем протяжении у пациентов школьного возраста с НР+ХГ вне зависимости от наличия АД, то же время при сочетании НР+ХГ и АД – доминирует повреждение дистального отдела пищевода в форме рефлюкс-эзофагита. Значимыми триггерными факторами показаны повышение количества жировой ткани в организме и наличие дисплазии соединительной ткани у коморбидных пациентов. У лиц с АД и НР+ХГ нарушена проницаемость кишечного эпителиального барьера, по данным изучения зонулина.

#### **Личный вклад автора**

Как следует из текста диссертации и её автореферата, Ю. Е. Замятина принимала личное участие в наборе клинического материала, комплексном обследовании пациентов, интерпретации результатов исследований, осуществила статистическую обработку полученных данных, проанализировала отечественную и зарубежную литературу, подготовила и написала все разделы диссертационной работы.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность научных положений и выводов подтверждаются достаточным объемом проведенных исследований, адекватностью методологических подходов, применением современных методов статистического анализа. Автором определена цель исследования – на основании изучения клинико-лабораторных и морфологических особенностей слизистой оболочки пищевода у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом (НР+ХГ) в сочетании с АД, оптимизировать диагностику эзофагита при коморбидной патологии. Диссертантом проведена значительная научно-исследовательская работа. Научная новизна заключается в следующем. Так, проанализирована клиническая симптоматика коморбидной патологии, которая позволила констатировать характерные признаки, – изжогу, горечь во рту при отсутствии типичного болевого синдрома. Впервые проведено морфологическое изучение слизистой оболочки пищевода на всем протяжении у пациентов, страдающих коморбидной патологией. При этом выявлены признаки нейропептидного воспалительного процесса на всем протяжении пищевода, независимо от наличия или отсутствия атопического дерматита, наиболее

выраженные по интенсивности признаки воспаления установлены в нижних отделах органа, что связано с воздействием гастроэзофагеального рефлюкса.

Также продемонстрирована характеристика цитокинового и нейропептидного статусов у детей с atopическим дерматитом и хроническим НР-ассоциированным гастритом, проведено изучение компонентного состава тела методом биоимпедансометрии. У лиц с хроническим НР-ассоциированным гастритом и atopическим дерматитом определен повышенный уровень зонулина, что указывает на нестабильность, повышенную проницаемость эпителиального барьера оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Исследование, которое провела Ю. Е. Замятина, выполнено на высоком научно-методическом уровне. Результаты исследования имеют большое значение для гастроэнтерологии и педиатрии, представляют значимый научный интерес. Изучение состояния слизистой оболочки пищевода у пациентов детского возраста с коморбидными заболеваниями (НР+ХГ и АД) позволяет с иной стороны взглянуть на диагностику, тактику ведения таких пациентов, улучшить комплекс диагностических программ и внести данные в клинические рекомендации.

Практическое использование результатов диссертационного исследования несомненно. Все полученные данные позволят педиатрам, гастроэнтерологам и врачам других смежных специальностей с высокой степенью вероятностью выявлять и корректировать описанные патологические изменения, проводить мониторинг состояния ребенка на фоне диетотерапии и специфического лечения. Предложенный исследователем вероятностный балльный способ диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с коморбидной патологией позволит проводить ранние профилактические мероприятия, осуществлять дифференцированный подход к лечению.

### **Соответствие диссертации паспорту специальностей**

Диссертационное исследование Юлии Евгеньевны Замятиной соответствует паспортам двух научных специальностей:

- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (пункты: 4 – состояние органов пищеварения при других заболеваниях; 6 – диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения; 8 – заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки);

- 3.1.21. Педиатрия (пункты: 1 – состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни; 3 – оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения-диагностики, профилактики, лечения, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями; 7 – разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов прогнозирования / моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Основные положения диссертации представлены 8 научными работами, в том числе одна работа индексирована в международной базе данных Scopus, 1 – в базе RSCI, 1 – в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, оформлено одно свидетельство о регистрации базы данных, а также 4 иных публикации. Анализ показал, что опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования. Автор доложила основные параметры исследования на значительном количестве российских и международных конференций в течение 2017–2024 гг.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертационная рукопись написана в традиционном стиле, изложена на 151 странице, доступна как в печатном, так и электронном форматах. Состоит из введения, обзор литературы, главы «Пациенты и методы исследования», трех глав с описанием результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Материал диссертации в достаточной мере иллюстрирован таблицами и рисунками. Список литературы состоит из 272 источников, из которых 139 – отечественных и 133 – иностранных.

*Введение* структурировано согласно требованиям ВАК, детально описаны основные параметры диссертационной работы.

Глава «*Обзор литературы*» (с. 16–42) подготовлена по традиционным принципам, включает два основных раздела «Атопический дерматит у детей и особенности патогенеза и коморбидной патологии желудочно-кишечного тракта» и «Особенности воспалительных заболеваний пищевода у детей», а также подразделы. Анализ литературы ознаменует современное состояние научного прогресса в области детской аллергологии и гастроэнтерологии по данной теме. Автором детально анализируются

распространенность, патогенетические механизмы, роль цитокинов и эндогенных протеинов в регуляции физиологических и патологических процессов в кишечнике, механизмы коморбидности АД и НР+ХГ, особенности нутритивного статуса, представления о хроническом эзофагите на современном этапе. Несмотря на сложные параметры патогенеза описываемых заболеваний, обзор литературы подготовлен логично, последовательно, автор обсуждает дискуссионные вопросы, не боясь показать свое мнение. Текст прекрасно воспринимается, оставляя благожелательное впечатление. Следует обратить внимание на тот факт, что обзор основан на многочисленных отечественных и зарубежных публикациях последнего десятилетия. К сожалению, автор не представила финализирующую часть, подводящую логический итог обзору литературы.

В главе 2 «Пациенты и методы исследования» (с. 43–58) отражен дизайн, приводится общая характеристика пациентов и детализированное описание использованных в работе методов исследования, протокол одобрен Локальным этическим комитетом учреждения от 27.02.2025 (протокол № 51/01). Использованный комплекс клинико-анамнестических, лабораторных и эндоскопически-морфологических методов позволяет получить развернутое представление о статусе исследуемых лиц, позволяя решить в полной мере задачи исследования. Материал прекрасно визуализируется рисунками по дизайну исследования.

Результатам собственных исследований посвящено три главы (главы 3–5). В главе 3 описана детализированная клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика пациентов с коморбидной патологией, материал прекрасно иллюстрирован и проанализирован с точки зрения статистики в полной мере. Глава 4 описывает особенности поражения пищевода при коморбидной патологии: НР-ассоциированном хроническом гастрите и атопическом дерматите. Текст материала весьма подробен, иллюстрирует эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки пищевода у изучаемых групп пациентов. В пятой главе автор объясняет и описывает алгоритм ранней неинвазивной диагностики рефлюкс-эзофагита у детей с коморбидной патологией: НР-ассоциированный хронический гастрит и атопический дерматит. Построение алгоритма визуально демонстрирует древо решений для определения вероятности эзофагита в зависимости от факторов риска с помощью метода CRT. Осуществлена детализированная оценка статистических вероятностей с точки зрения современных методов статанализа.

В заключении автором тщательно и логично проанализированы полученные данные с результатами, опубликованными в отечественной и иностранной литературе последних лет, осуществлено обобщение результатов диссертационной работы.

Выводы полностью согласуются с поставленными задачи, но, по моему мнению, являются слишком детализированными, а порой и избыточными. Практические рекомендации полноценны, однако в ряде случаев требуют более детального уточнения.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Представленный автореферат диссертации полностью соответствует требованиям и отражает все основные положения, выводы диссертационного исследования и практические рекомендации. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата не выявлено.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов ГОСТ Р7.0.11-2011. Работа Юлии Евгеньевны Замятиной отличается новизной, научно-практической значимостью. Текст написан прекрасным медицинским языком, весьма логичен и последователен. Принципиальных замечаний по диссертационной работе не установлено. Единичные логические недоразумения не умоляют важности диссертационного исследования.

В дискуссии хотелось бы выяснить точку зрения автора, задав **следующие вопросы:**

1. В каких случаях (показания) пациентам детского возраста, страдающих коморбидной патологией, следует проводить исследование компонентного состава тела с использованием биоимпедансометрии?
2. По итогам диссертации, как вы считаете, следует совершенствовать лечение пациентов с патологией верхнего отдела пищеварительного тракта при коморбидной патологии?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Юлии Евгеньевны Замятиной на тему «Состояние слизистой оболочки пищевода у детей с коморбидной патологией: НР-ассоциированным хроническим гастритом и атопическим дерматитом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи изучения клинико-лабораторных и

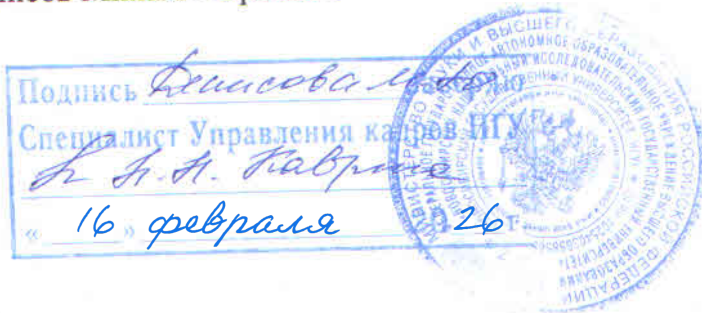
морфологических особенностей слизистой оболочки пищевода у детей с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом в сочетании с атопическим дерматитом, имеющей существенное значение для гастроэнтерологов и педиатров, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), а ее автор Замятина Юлия Евгеньевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология, 3.1.21 Педиатрия.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук (3.1.21 Педиатрия),  
 профессор кафедры акушерства и гинекологии  
 Института медицины и медицинских технологий  
 Федерального государственного автономного  
 образовательного учреждения высшего образования  
 «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»



Денисов Михаил Юрьевич



### Адрес:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (Новосибирский государственный университет, НГУ)  
 630090, Российская Федерация,  
 Новосибирск, ул. Пирогова, 1  
 Моб. тел. +7 913 921 24 33  
 Раб. тел. +7 (383) 363 40 00  
 E-mail: m.denisov@g.nsu.ru