

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН, заведующей кафедрой гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова Строковой Татьяны Викторовны на диссертационную работу Антишина Антона Сергеевича на тему: «Целиакия у школьников г. Москвы: популяционные, серологические и генетические особенности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность избранной темы

За последние четыре десятилетия в эпидемиологии и клинической картине целиакии произошел разительный сдвиг. Текущие исследования демонстрируют четырехкратное увеличение распространенности заболевания за последние 22 года, при общей распространенности 0,7–2%. Массовые исследования распространенности целиакии в России еще не проводились. Сведения о распространенности целиакии на территории РФ и стран СНГ немногочисленны; имеются отдельные разрозненные данные, она варьирует от 0,20 % до 0,57 % в общей популяции. Масштабных эпидемиологических исследований не проводилось, в связи с чем заболевание выявляется намного реже, чем встречается.

Диагностика целиакии остается клинической проблемой для многих врачей из-за разнообразия проявлений целиакии. В настоящее время диагноз целиакии основывается на результатах специфических серологических тестов, биопсии двенадцатиперстной кишки и HLA-типирования, а также на реакции на безглютеновую диету. При этом следует учитывать, что стратегии диагностики целиакии и интерпретация результатов могут различаться у пациентов с различными симптомами или без них. В настоящее время выбор диагностических критериев для определенных групп педиатрических пациентов обусловлен руководящими принципами диагностики целиакии Союза педиатров России, ESPGHAN, NASPGHAN, Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO).

Раннее выявление целиакии важно, чтобы избежать повышенного риска долгосрочных последствий нелеченого заболевания как у детей, так и у взрослых. В настоящее время стратегии скрининга представлены в виде скрининга населения

в целом (массовый скрининг или скрининг групп низкого риска) или скрининга только групп риска. В Российской Федерации не проводились широкомасштабные популяционные исследования для выявления лиц высокого риска по развитию целиакии, в связи с чем разработка способов выявления случаев целиакии в детской популяции является актуальной задачей современной педиатрии. Для потенциального выявления возникающих симптомов и признаков целиакии может быть оправдано выявление целиакии с использованием анкет. В Российской Федерации отсутствуют исследования, в которых в качестве инструмента скрининга населения использовано анкетирование.

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

Диссертационная работа Антишина А.С. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В работе обоснована актуальность исследования, проведен анализ научной литературы. Работа выполнена на репрезентативной выборке. Результаты диссертации достоверны и научно обоснованы. Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 14.01.08 – Педиатрия. Отраженные в диссертационной работе и публикациях положения имеют как теоретическое, так и практическое значение. Объем исследования и статистический анализ обуславливает достоверность полученных данных и сформулированных на их основе научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативной выборкой, современными методами статистической обработки данных с использованием компьютерных программ анализа данных Prism 9.2.0, а также с использованием языка программирования Python для построения моделей множественной логистической регрессии. Для диагностического тестирования моделей использовался критерий Акаике. Для оценки диагностической ценности отдельных параметров использовали ROC-анализ.

Научная новизна полученных результатов несомненна. До настоящего времени на территории Российской Федерации не проводились масштабные популяционные исследования, направленные на выявление пациентов группы

высокого риска по развитию целиакии, в том числе – на основе анкетирования как способа выявления группы риска.

Автор оценил статистическую надежность использованной им анкеты, измерил ее валидность. Валидация означает комплексное тестирование анкеты на соответствие поставленным задачам. школьного возраста. Диагностическими характеристиками разработанной анкеты явились: удовлетворительная эффективность ($AUC = 0,9075$ ($p < 0.0001$), чувствительность 68,75% и специфичность 88,42% что подтвердило обоснованность её использования для выявления группы риска по развитию целиакии среди детей

Впервые, на основании анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что распространенность целиакии среди детей группы риска в городе Москве составила 7,1%. На том основании, что доля детей высокого риска по развитию целиакии составила 10,2%, было сделано предварительное суждение о распространенности целиакии среди детей школьного возраста порядка 0,7%.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Получены значимые для практического здравоохранения результаты: использование разработанной анкеты для опроса родителей и детей в возрасте от 7 до 18 лет позволяет выявлять лиц высокого риска по развитию целиакии. Рекомендуется обследование выявленных с помощью специально разработанной анкеты школьников группы высокого риска с определением антиглиадиновых антител, HLA-DQ2/DQ8 генотипированием и, при необходимости, ЭГДС с биопсией и морфологическим исследованием слизистой оболочки луковицы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки для выявления больных целиакией.

Сформулированные в диссертационной работе основные положения внедрены в практическую деятельность гастроэнтерологического и лечебно-диагностического отделений Университетской детской клинической больницы Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в преподавание дисциплины «Поликлиническое дело в педиатрии» по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Материалы работы прошли обсуждение на 2 конференциях, опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и индексируемые в международных базах данных; 1 обзор в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus. Количество и объем публикаций достаточен.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование изложено на 140 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 18 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, личный вклад автора и представлены положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, в котором проанализированы литературные данные о распространенности целиакии в России и мире, диагностике и стратегиях скрининга в детской популяции. Литературный обзор содержит анализ достаточного количества отечественных и зарубежных литературных источников и позволяет получить исчерпывающее представление об изучаемой проблеме.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования: дизайн, этапы и объем исследования, описание критериев включения и невключения, методы статистической обработки данных.

Результаты собственных данных автор представил в двух главах (3 и 4). В третьей главе «Распространенность целиакии у детей, по данным популяционного

исследования» анализируются результаты анкетирования, дана клинико-анамнестическая характеристика детей группы высокого риска. Автор констатирует, что детей группы высокого риска достоверно чаще беспокоили боли в животе, чрезмерное газообразование (вздутие живота, метеоризм). Таких детей чаще беспокоили диспептические явления, приступы астмы или другие формы аллергии; усталость и слабость, дети чаще страдали перепадами настроения, депрессией, беспокойством или эпизодами эмоционального возбуждения, их достоверно чаще беспокоили головные боли, боли в суставах. Также достоверно чаще были отмечены отставание в росте, весе, задержка физического или полового развития; дефекты зубной эмали и кожные заболевания. Дети в группе высокого риска имели достоверно большее число пропусков занятий из-за болезней.

Описаны серологические и генетические особенности детей группы риска, даны два подробных клинических примера, иллюстрирующих представленный материал.

В четвертой главе «Диагностическая ценность анкеты-опросника для массового скрининга целиакии детей школьного возраста» проведено комплексное тестирование анкеты-опросника на соответствие поставленным задачам (валидация). На первом этапе для оценки возможной диагностической ценности всей анкеты и ее блоков по отдельности был проведен ROC-анализ. Полученные автором результаты свидетельствуют об эффективности именно комплексного опросника. Вторым этапом валидации стало построение комплексных статистических моделей с использованием множественной логистической регрессии в связи с бинарным состоянием зависимой переменной. Было проведено повторное статистическое моделирование с использованием множественной логистической регрессии с учетом влияния пола, возраста, суммы баллов за разные блоки анкеты-опросника и их взаимодействия в качестве независимых переменных. Статистическая модель продемонстрировала хорошую прогностическую и диагностическую точность: $AUC = 0,9075$ ($p < 0,0001$), чувствительность 68,75%, специфичность 88,42%, сумма 1,5717, позитивная прогностическая ценность (PPV) 78,57, негативная прогностическая ценность 82,14. Таким образом, полученные автором результаты удовлетворяют требованиям успешного применения анкеты-опросника для массового скрининга детей школьного возраста.

В заключении подведен итог проведенного исследования, представлено обобщение полученных результатов. Выводы диссертационной работы логично вытекают из имеющегося материала и полностью отражают содержание проделанной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы. Автореферат раскрывает основные положения диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет, имеющиеся технические недочеты не умаляют достоинств работы.

Вместе с тем имеются следующие вопросы к автору исследования:

1. Учитывая более ранний дебют целиакии, почему решили анкетировать детей 7-18 лет?
2. Разработанная Вами анкета разбита на три блока вопросов. Скажите, пожалуйста, диагностическая значимость этих блоков одинакова или нет?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Антишина Антона Сергеевича на тему «Целиакия у школьников г. Москвы: популяционные, серологические и генетические особенности» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по определению детей группы риска по развитию целиакии среди проанкетированных школьников, имеющей существенное значение для педиатрии, 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 от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Антишин

Антон Сергеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 14.01.08 – Педиатрия.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (14.01.08 – Педиатрия),
профессор РАН, заведующая кафедрой
гастроэнтерологии и диетологии ФДПО
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Строкова Татьяна Викторовна

«13» июня 2022 г.

Подпись д. м. н., профессора РАН Строковой Татьяны Викторовны заверяю:

