

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН,
профессора кафедры педиатрии, директора Медицинского института
ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет имени Н.П.

Огарева» Балыковой Ларисы Александровны

на диссертационную работу Ивановой Ирины Игоревны

«Роль дисплазии соединительной ткани в формировании и течении
патологии пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у
детей и подростков», представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность исследования

Актуальность проблемы недифференцированных форм нарушений (дисплазий) соединительной ткани (ДСТ) у детей определяется их высокой распространенностью, мультифакториальной этиологией, разнообразием клинических проявлений и неопределенностью прогноза. До настоящего времени дискутируются вопросы диагностики и терапевтической тактики данных состояний, представляющих собой в отличие от дифференцированных форм (болезни Марфана, Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза, синдрома гипермобильности суставов и пролапса митрального клапана) фоновую патологию, модифицирующую течение и исход многих соматических заболеваний.

Недостаточно изученным остается роль энергодефицита в возникновении и прогрессировании заболеваний внутренних органов у детей с ДСТ. Если значение ДСТ и сопутствующего энергетического дефицита в генезе кардиальной патологии (в частности нарушений ритма, пороков сердца) обсуждается в отечественной научной литературе достаточно широко, то взаимосвязь между ДСТ и патологией желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы требует дальнейшего изучения. Не определена частота системного вовлечения соединительной ткани в развитии и прогрессировании этих заболеваний. Возможно, что патологическое влияние диспластических нарушений на возникновение и прогрессирование



заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы реализуется не только путем прямого поддержания каркаса внутренних органов, но и за счет модификации функционального состояния органов и систем через автономную (вегетативную) дисрегуляцию и состояние энергетического обмена, что требует дальнейшего исследования.

Мало разработанной является и система лечебно-реабилитационных мероприятий для детей с патологией внутренних органов на фоне ДСТ. Установление закономерностей формирования проявлений ДСТ в процессе онтогенеза также является актуальной проблемой, решение которой, возможно, позволит прогнозировать течение соматической патологии в каждом конкретном случае и разрабатывать индивидуально ориентированные схемы терапии. Таким образом, принимая во внимание вышеизложенное, актуальность и своевременность диссертационной работы Ивановой И.И. весьма значима.

Степень достоверности и обоснованности результатов исследования

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций исследования базируется на большом объеме выборочной совокупности, что, безусловно, позволило автору получить достоверные и объективные результаты. Работа выполнена на репрезентативной группе детей (960 человек) с применением различных методов обследования, адекватных поставленной цели и задачам. Группы сравнения на всех этапах исследования подобраны правильно.

Автор использовал клинико-функциональные, инструментальные (в том числе МРТ, суточную рН-метрию), биохимические методики с определением показателей, отражающих метаболизм соединительной ткани, внутриклеточный энергетический обмен (β -CrossLaps тест, жидкостную тандемную хроматомасс-спектрометрию, др.). В работе применены современные методы статистической обработки данных: корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмана, множественная логистическая регрессия, произведён расчёт риска прогрессирования

заболеваний с созданием математических моделей такой вероятности.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Ивановой И.И., обусловлена адекватным дизайном исследования, использованием современных диагностических методик, высоким уровнем методов статистического анализа, позволивших автору получить аргументированные данные, сделать обоснованные выводы и разработать практические рекомендации.

Результаты диссертационного исследования широко апробированы на международных, всероссийских и региональных конгрессах, конференциях, симпозиумах, отражены в 73 печатных работах, в т.ч. 26 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 11 в журналах, включенных в международную базу Scopus.

Научная новизна работы

Полученные диссертантом результаты исследования позволяют расширить теоретические представления о механизмах формирования диспластических проявлений у детей с разной соматической патологией. Впервые проведено исследование проблемы заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы во взаимосвязи с системной недостаточностью соединительной ткани с учетом диспластических фенотипов и степени выраженности ДСТ.

Научная новизна работы определяется совокупностью полученных данных, внесением новых представлений в знания о патогенезе диспластического процесса, выявлении роли латентного энергодефицита у пациентов с ДСТ. Понятие о диспластических фенотипах дополнено новыми данными об особенностях клинической картины заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы в их взаимосвязи с особенностями обмена веществ, ассоциированных с соединительной тканью. Показано, что метаболический профиль биологических жидкостей у детей с разными диспластическими фенотипами отличается выраженностью активации процессов деградации белковых и небелковых структур

соединительной ткани, регулирующих эти процессы ферментов, аминокислотным спектром, содержанием магния.

Автором впервые установлено, что у детей с ДСТ имеет место латентный внутриклеточный энергодефицит с разными вариантами нарушений у представителей разных диспластических фенотипов, что отражается как в уровне общего карнитина, так и в дисбалансе его фракций. В результате исследования обоснована целесообразность включения препаратов L-карнитина, магния в лечебно-реабилитационные программы для детей с ДСТ с дифференцированным подходом в зависимости от варианта несостоятельности соединительной ткани.

Разработана оригинальная модификация метода диагностики ДСТ у детей. В ходе работы проведено эпидемиологическое исследование распространенности и степени выраженности гипермобильности суставов как одного из наиболее частых фенотипических признаков ДСТ у детей разного пола и возраста.

Впервые оценена динамика диспластических проявлений и трансформации фенотипов у детей в процессе онтогенеза. Интересна концепция континуума переходных состояний от наличия единичных маркеров через варианты с повышенной внешней или висцеральной стигматизацией к развитию полисистемных проявлений ДСТ различной степени выраженности.

Создана математическая модель для определения прогностического риска развития более тяжелых вариантов соматической патологии у детей. Это позволяет выделить группы повышенного риска прогрессирования заболеваний среди пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы с учётом диспластического фенотипа и степени выраженности несостоятельности СТ.

Установлено, что разработанная комплексная программа диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с ДСТ является важным резервом повышения эффективности лечения

соматических заболеваний.

Практическая значимость

Полученные результаты расширяют имеющиеся представления о вариантах течения патологии желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы у детей с ДСТ. Установлено, что учет диспластического фенотипа и выраженности несостоятельности соединительной ткани позволит оптимизировать оказание медицинской помощи детям с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Внесены уточнения в диагностику дуоденогастрального рефлюкса по данным рН-метрии с оценкой степени его выраженности в баллах. Разработан новый метод физиотерапевтического лечения дискинезии желчевыводящих путей у детей с помощью аппарата «Кивихол» с учетом клинического варианта патологии.

Предложена оригинальная модификация метода диагностики, а также новые лабораторные маркеры ДСТ у детей. Доказана возможность трансформации внешних и висцеральных маркеров ДСТ в ходе онтогенеза, предложена схема данной трансформации, использование которой будет способствовать своевременной диагностике несостоятельности соединительной ткани у детей и оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами.

Несомненный интерес представляет собой разработанная автором программа ведения детей с заболеваниями пищеварительного тракта, мочевыделительной системы, включающая расширенные схемы диспансерного наблюдения и ведения пациентов с хроническим гастродуоденитом, хроническим пиелонефритом, имеющих ДСТ. Представлен дифференцированный подход у пациентов с разными диспластическими фенотипами и разной степенью выраженности несостоятельности соединительной ткани при выборе лечения (препараты магния, L-карнитин). Даны практические рекомендации по объёму и частоте

обследований детей с соматической патологией с учётом стадии заболевания и проявлений ДСТ.

Созданная математическая модель расчёта вероятности более тяжелых вариантов патологии желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы у детей с ДСТ позволяет дифференцировать подходы к ведению пациентов с разным уровнем прогностического риска, что реализуется в разной кратности и объёме обследования пациентов. Впервые определены наиболее значимые маркеры такого риска у детей с разными диспластическими фенотипами. Выделение групп риска позволит врачам своевременно назначить необходимое обследование и оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия при ведении ребенка с ДСТ.

Указанные подходы в целом создают комплексную программу диспансерного наблюдения и лечебно-реабилитационных мероприятий пациентов с хроническим гастродуоденитом, хроническим пиелонефритом и ДСТ.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 309 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, 8 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы, включающего 433 источника. Работа содержит 115 рисунков и 47 таблиц.

Во введении достаточно четко представлена актуальность проблемы. Формулировка цели и задач, научной новизны, теоретической и практической значимости работы, степень достоверности результатов и выводов раскрывают решение актуальной научной проблемы.

В обзоре литературы описывается значение недифференцированных нарушений соединительной ткани в развитии различных вариантов патологии у детей, приводятся известные данные по нарушениям обмена веществ у детей с ДСТ, подчеркивается спектр проблем и вопросов, обусловленных

несостоятельностью соединительной ткани, которые ещё не получили широкого освещения в литературе.

Глава 2 включает дизайн исследования, состоящий из нескольких этапов. Детально описаны использованные инструментальные, биохимические методики, а также различные методы статистики, применённые в работе, в том числе методы построения логистических моделей регрессии.

В 3 главе приведены данные по оценке распространенности гипермобильности суставов в региональной популяции детей и подростков 3-17 лет. Делается вывод о том, что указанный симптомокомплекс не должен быть единственным или основным критерием для диагностики ДСТ у детей, т.к. гипермобильность суставов является физиологическим явлением для детей младших возрастных групп. В этой же главе автор сравнивает результаты диагностики ДСТ на одной и той же группе пациентов (340 человек) с помощью разных методик и предлагает собственную модифицированную таблицу оценки выраженности признаков ДСТ у детей.

В 4-6 главах автор приводит подробную клиническую характеристику обследованных пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и клинико-инструментальными проявлениями ДСТ, проводит разбор/анализ особенностей соматических заболеваний в зависимости от наличия, выраженности ДСТ и диспластического фенотипа, используя при этом три уровня сравнения.

В 7 главе дана характеристика биохимических изменений, отражающих метаболизм соединительной ткани (уровень щелочной фосфатазы, остеокальцина, С-терминального телопептидаа коллагена 1 типа, матриксных металлопротеиназ 1 и 9, сульфатированных гликозаминогликанов) и уровня магния у детей с различной выраженностью ДСТ и разными диспластическими фенотипами. Представляет несомненный научный интерес оценка содержания 14 аминокислот, а также производных аминокислоты пролина в крови и моче. Установлено, что содержание некоторых

аминокислот существенно различалось в зависимости от наличия и выраженности ДСТ, а также от диспластического фенотипа. И это касалось не только пролина и его производных, хотя в целом содержание аминокислот и других биохимических показателей в большинстве случаев находилось в пределах нормы.

Глава 8 посвящена особенностям внутриклеточного энергообмена у детей с ДСТ. Автором определены уровни общего, свободного и связанного карнитина, ацилкарнитина и его фракций, рассчитан карнитиновый коэффициент для лиц с ДСТ и без нее, для детей с выраженной и умеренной ДСТ, а также детей с разными диспластическими фенотипами.

Глава 9 имеет несомненную практическую значимость, в том числе за счёт оценки в динамике после проведения энерготропной терапии показателей карнитинового статуса с учетом выраженности ДСТ и диспластического фенотипа. Установлено, что у всех детей, получавших терапию L-карнитином (и с ДСТ, и без нее), уровень карнитина как общего, так и его фракций увеличился, достигнув нормы, но увеличение было более заметным у детей с ДСТ. Представлена динамика уровня магния у пациентов с ДСТ на фоне терапии его препаратами, а также результаты лечения дискинезии желчевыводящих путей с помощью нового физиотерапевтического метода. Важными с практической точки зрения является предложенные автором схемы наблюдения и ведения пациентов с соматической патологией и ДСТ, объединенные в единую комплексную программу.

В главе 10 проведено моделирование расчёта вероятности развития у детей более тяжёлых вариантов поражения пищеварительного тракта, мочевыделительной системы в зависимости от наличия и выраженности различных фенотипических и висцеральных признаков ДСТ, приведены логит и уравнения регрессии. Автором выделены конкретные факторы, наличие которых в каждом отдельном случае свидетельствует о повышенном риске развития событий по неблагоприятному сценарию. Далее дается

представление о трансформации диспластических проявлений у детей в процессе онтогенеза.

В главе «Обсуждение полученных результатов» диссертант приводит подробный анализ полученных данных, подводя итог диссертационному исследованию. В работе установлены особенности патогенетических механизмов, клинико-функциональных проявлений, обмена веществ и энергии дифференцированно у детей с разными вариантами ДСТ; отражены корреляционные взаимосвязи клинических проявлений заболеваний, нарушений аминокислотного, энергетического обмена и маркеров деградации соединительной ткани с диспластическими фенотипами. Оценен прогностический риск возникновения менее благоприятных вариантов течения соматической патологии, разработаны подходы к наблюдению и ведению детей с ДСТ.

Выводы и рекомендации закономерно вытекают из результатов диссертационного исследования. Принципиальных замечаний по работе нет. В плене дискуссии хотелось бы получить ответы диссертанта на вопросы:

1. Какие именно патогенетические механизмы формирования несостоятельности СТ определяют наличие разных диспластических фенотипов и могут ли эти механизмы отвечать за формирование определенных форм гастроэнтерологических заболеваний?
2. Чем Вы можете объяснить тот факт, что наличие ДСТ при патологии мочевыводящей системы приводит, главным образом, к формированию обструктивных нарушений?
3. С чем Вы связываете более широкий спектр возбудителей хронического пиелонефрита у детей с признаками ДСТ, в сравнении с детьми без них?

Заключение

Диссертационная работа Ивановой Ирины Игоревны «Роль дисплазии соединительной ткани в формировании и течении патологии

Директор Медицинского института, профессор кафедры педиатрии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Мордовский государственный университет имени
Н.П. Огарева», д.м.н., профессор, член-корр. РАН

08.08.2023г.



Л.А. Балыкова

430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
тел. +7 (8342) 233755, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru




 Подпись: *Григорьев Р.А.* *губернатора*
губернатор РОБДУВО, МТУ и Н.П.Феридо
Н.В.Семин 08.08.2023