ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Эрдес Светланы Ильиничны на диссертационную работу Вязанкиной Светланы Святославовны «Персонализированное ведение пациентов детского возраста с эозинофильным эзофагитом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.11. Детская хирургия

Актуальность темы исследования. Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) у детей в последние годы рассматривается как хроническое иммуновоспалительное заболевание. В настоящее время отмечается рост распространённости и заболеваемости ЭоЭ среди детей и взрослых. Среди детей, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ЭоЭ обнаруживается в среднем в 2,5–7% случаев, а при обследовании пациентов с жалобами на дисфагию вероятность выявления ЭоЭ возрастает на порядок. Диагностика в клинической практике сопряжена с существенными трудностями, в том числе и в связи с тем, что большинство пациентов с ЭоЭ имеют коморбидные атопические заболевания. Возрастная вариабельность симптомов и необходимость применения инвазивной диагностики также затрудняет верификацию диагноза.

В диссертации показано, что у пациентов разных возрастных групп структура жалоб различается, а наряду с собственно пищеводной дисфункцией клиническое значение приобретают особенности пищевого поведения, нутритивные нарушения и сочетанная аллергическая патология. Такой подход представляется клинически значимым, так как именно в педиатрической практике ранняя интерпретация подобных симптомокомплексов определяет своевременность дальнейшего гастроэнтерологического и эндоскопического обследования.

Насущной необходимостью современной практики ведения пациентов с ЭоЭ является не только определение объема необходимой и дифференцированной терапии (ИПП, тГКС, биологическая терапия), но и прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания.

Именно решению этих вопросов и посвящено представленное исследование, что позволяет расценивать его как своевременное и практически востребованное.

Научная новизна исследования. Автором обследован 181 ребенок, из них 103 пациента с эозинофилией пищевода, 78 детей из которых с ЭоЭ и 78 детей группы сравнения, что позволило провести не только клиническое описание заболевания, но и выполнить статистический анализ по ряду клинических, эндоскопических, нутритивных и иммунологических параметров.

Автором установлено, что сывороточный уровень IL-33 ≥1315,0 пг/мл является высокочувствительным и специфичным биомаркером фибростенотического течения ЭоЭ и рассматривается автором как предиктор формирования стриктур пищевода, что открывает возможности для малоинвазивной стратификации риска развития стеноза при ЭоЭ у детей.

В работе показано, что у 80% пациентов со стенозом пищевода адекватная консервативная противовоспалительная и диетотерапия приводит к расширению просвета пищевода без необходимости эндоскопической дилатации; обоснована эффективность лапароскопической фундопликации по Ниссену в предотвращении рецидивов фибростеноза у пациентов с сопутствующими анатомическими нарушениями желудочно-пищеводного перехода.

Доказанное преимущество таргетной биологической терапии ингибиторами IL-4/IL-13 может служить основой для пересмотра алгоритмов лечения детей с ЭоЭ и коморбидными Т2-ассоциированными заболеваниями

в сторону ранней эскалации от топической противовоспалительной терапии к таргетной, обеспечивающей стойкий контроль над Т2-воспалением.

Нарушение нутритивного статуса выявлено у 37,2% детей с эозинофильным эзофагитом. Дефицит массы тела был более выражен у пациентов с фибростенотическим фенотипом заболевания и продемонстрировал отрицательную корреляцию с длительностью задержки диагностики. У детей 1-11 лет статистически значимо чаще встречалась низкорослость; у пациентов 12-17 лет - чаще белково-энергетическая недостаточность.

Автор разработала алгоритм комплексного диетологического сопровождения на основе оценки нутритивного статуса и аллергологического обследования с использованием специализированных аминокислотных формул и персонализированной элиминационной диеты, что должно обеспечивать контроль над воспалением слизистой оболочки пищевода и коррекцию белково-энергетической недостаточности.

Достоверность и обоснованность результатов. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом клинического материала и адекватным методическим обеспечением исследования. В работе использованы клинические, анамнестические, эндоскопические, морфологические, лабораторные и иммунологические методы обследования, что позволило получить разностороннюю характеристику пациентов с ЭоЭ. Следует положительно оценить применение в работе современных инструментов клинической оценки эозинофильного эзофагита, включая опросник Dysphagia Symptom Questionnaire, эндоскопическую шкалу EREFS и индекс тяжести I-SEE. Использование именно этих шкал повышает сопоставимость полученных результатов и придает исследованию дополнительную практическую направленность.

Обоснованность выводов подтверждается применением адекватных статистических методов обработки данных, включая корреляционный анализ

и ROC-анализ. Это позволило автору не только выявить статистически значимые межгрупповые различия, но и оценить диагностическую и прогностическую информативность отдельных показателей. Представленные в диссертации выводы соответствуют фактическому материалу, а положения, выносимые на защиту, логично следуют из результатов исследования.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ведущих медицинских учреждений России, таких как ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» и в педагогический процесс кафедры социальной педиатрии и поликлинического обучения ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области».

Научная и практическая значимость исследования. Научная значимость диссертации состоит в том, что она расширяет представления о клинико-патогенетических особенностях ЭоЭ у детей. В работе продемонстрировано, что тяжесть заболевания связана не только с выраженностью симптоматики, эндоскопической и морфологической картиной заболевания, но и показателями физического развития и наличием сопутствующих структурных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера, влияющих на целостность эпителиального барьера пищевода. Это позволяет рассматривать ЭоЭ в детском возрасте как заболевание, требующее комплексной педиатрической оценки.

Практическая значимость исследования представляется значительной. Автором обосновано использование опросника DSQ и индекса I-SEE в качестве взаимодополняющих инструментов для оценки тяжести заболевания,

что позволяет более аргументированно подходить к вопросу о выборе объема терапии и динамического наблюдения пациентов.

Необходимо отметить и клиническую ценность результатов, касающихся оценки физического развития детей с ЭоЭ. Показанная автором связь между тяжестью заболевания и нарушением показателей нутритивного статуса свидетельствует о необходимости включения антропометрической оценки в рутинный алгоритм ведения данной категории пациентов. В педиатрической практике этот аспект имеет принципиальное значение.

Личный вклад автора. Личный вклад автора в выполненное исследование представляется существенным. Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ современной литературы, выполнен отбор пациентов, организован сбор клинического материала, проведен анализ данных, осуществлена статистическая обработка результатов. Содержание диссертации свидетельствует о том, что автор не ограничился описанием отдельных показателей, а выполнил их комплексное сопоставление и интерпретацию с позиций персонализированного ведения пациентов. Именно это обстоятельство позволяет говорить о значительном личном участии автора в получении основных научных результатов.

Дополнительным подтверждением личного вклада является публикационная активность автора. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из которых 8 — в изданиях, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований, а также 3 тезиса в сборниках материалов российских и зарубежных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научных специальностей 3.1.21. Педиатрия, а именно пунктам 3, 5, 6, и 3.1.11. Детская хирургия, пунктам 3,4.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет. Результаты работы могут быть широко рекомендованы для использования в специализированных и педиатрических лечебных учреждениях.

Оценка структуры и содержания работы. Диссертационная работа Вязанкиной С.С. хорошо структурирована, изложение материала логично и последовательно. Традиционно работа включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, несколько глав с изложением собственных результатов, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения, что свидетельствует о соблюдении требований к оформлению диссертаций.

Диссертация изложена на 163 страницах, содержит 6 глав, иллюстрирована 17 таблицами и 31 рисунком, включает 142 источника, значительная часть из которых представлена зарубежными публикациями.

Во введении автором обоснована актуальность темы, показана степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту. Такое построение вводной части позволяет получить целостное представление о замысле исследования и его месте в современной педиатрии.

В первой главе представлен обзор литературы по современным аспектам диагностики, патогенеза и подходах к лечению ЭоЭ у детей. Содержание главы демонстрирует хорошую ориентированность автора в отечественных и зарубежных источниках и подводит к необходимости поиска более персонализированных подходов к ведению детей с ЭоЭ.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, охарактеризованы группы пациентов, критерии включения, примененные диагностические методы, а также статистическая обработка данных, позволяя воспроизвести полученные результаты в дальнейших исследованиях.

В третьей и четвертой главах отражены основные результаты клинико-анамнестического анализа пациентов, включенных в исследование, возрастные особенности симптоматики, частота сопутствующей аллергической патологии, выявлены особенности физического развития детей с ЭоЭ.

Пятая глава посвящена иммунологическим аспектам исследования. В ней представлены результаты анализа цитокинового профиля у детей с ЭоЭ в зависимости от степени тяжести заболевания, а также дана сравнительная оценка уровней Т2-цитокинов у пациентов с ЭоЭ и детей с другими Т2-ассоциированными заболеваниями без ЭоЭ.

В шестой главе приведены характеристики пациентов с тяжелым течением заболевания с исходом в стеноз, выявлены особенности сывороточных биомаркеров у пациентов с фибростенотическим фенотипом заболевания.

В седьмой главе рассматриваются вопросы терапии и персонализированного ведения пациентов, включая подходы к выбору противовоспалительной и иммунобиологической терапии, оценке ее эффективности и разработке алгоритма диетологического сопровождения детей с эозинофильным эзофагитом с учетом тяжести заболевания и нутритивного статуса пациентов с ЭоЭ. Также рассмотрены вопросы о выборе хирургического лечения пациентов с ЭоЭ в виде эндоскопической дилатации пищевода, а также при наличии структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера важность выполнения лапароскопической фундопликации.

В заключении, выводах и практических рекомендациях автор суммирует основные результаты исследования и формулирует их прикладное значение для педиатрической практики.

Структура диссертации выстроена последовательно и обоснованно. Изложение материала выдержано в научном стиле, отличается корректностью и точностью формулировок. Несмотря на насыщенность медицинской терминологией, текст воспринимается достаточно легко благодаря четкой организации материала. В целом работа оставляет впечатление завершенного самостоятельного исследования.

Вопросы:

1. Дайте, пожалуйста, пояснения относительно генеза низкорослости у детей с ЭоЭ. И почему она достоверно чаще встречалась в возрастной группе 1-11 лет?
2. По результатам Вашего исследования биологическая терапия ингибитором IL-4/IL-13 была рекомендована как терапия «первой линии» у пациентов с индексом I-SEE более 7 баллов. При этом в Ваше исследование было включено 10 пациентов с фибростенотическим вариантом ЭоЭ, а Дупилумаб был назначен 22 пациентам. Что было характерно для других пациентов, не имевших фибростеноза пищевода, которым был назначен ингибитор IL-4/IL-13?

Заключение. Диссертационная работа Вязанкиной Светланы Святославовны «Персонализированное ведение пациентов детского возраста с эозинофильным эзофагитом» является актуальным, законченным научно-квалификационным исследованием, в котором осуществлено решение важной научной задачи в области педиатрии и детской хирургии, заключающейся в разработке эффективных подходов к ведению детей с эозинофильным эзофагитом.

По своей актуальности, научной новизне, достоверности, научной и практической значимости диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым Министерством науки и высшего образования Российской Федерации к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. На основании предоставленных данных Вязанкина Светлана Святославовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.11. Детская хирургия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.21. Педиатрия), профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Эрдес Светлана Ильинична

Подпись д.м.н., профессора Эрдес С.И. заверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет),

д.м.н., профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

«12» _____ 2026 г.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (499) 248-88-41

e-mail: erdes_s_i@staff.sechenov.ru