

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации Болотовой Нины Викторовны на диссертацию Потаповой Евгении Анатольевны «Особенности метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

Актуальность темы. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) трактуется как дистрофически-дисметаболическое заболевание гепатобилиарной системы, которое все чаще встречается в детском возрасте. Рост частоты ЖКБ в детском возрасте с одной стороны обусловлен совершенствованием методов диагностики, с другой - истинным увеличением частоты заболевания.

В настоящее время значительно расширились знания и представления об этиологии и патогенезе заболеваний билиарного тракта. Изучены механизмы желчеобразования и желчевыделения. Большое значение имеют: наследственная предрасположенность, нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, а также нарушения жирового, белкового углеводного обменов, роль которых в процессе камнеобразования практически не изучена. В последние годы известно, что значительно увеличивается число детей с ожирением, а параллельно с ним увеличивается распространенность метаболического синдрома, основой которого является инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, связанные с нарушением углеводного обмена. Ожирение характеризуется также наличием гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, снижением липопротеидов высокой плотности и повышением липопротеидов низкой плотности. Известно, что некоторые белки, такие как α и β -глобулины являются транспортерами липопротеидов низкой и высокой плотности, в связи с чем они принимают участие в нарушении жирового обмена. Таким образом, дети с метаболическими нарушениями, которые возникают у детей с раннего возраста, представляют собой группу риска по развитию желчнокаменной

болезни. Гиподинамия, нерациональное питание способствует увеличению массы тела, нарушению всех видов обмена, нарушению эвакуаторной функции желчного пузыря. Изучению метаболических нарушений у детей как одной из важнейших причин возникновения и особенностей течения желчнокаменной болезни, посвящено диссертационное исследование Потаповой Евгении Анатольевны, что является актуальным для современной педиатрии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Структура представленной диссертации соответствует теме, цели и поставленным задачам. Достоверность и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений (278 пациентов: 230 дети с ЖКБ, 48 детей контрольной группы), высоким методологическим уровнем, применением современных статистических методов обработки информации, грамотной интерпретацией результатов исследования. Выводы и практические рекомендации диссертации полностью соответствуют цели и задачам исследования, содержат новые достоверные научные данные. Практические рекомендации информативны, содержат конкретные предложения.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, 7 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы, представленные в научных публикациях, отражают основные результаты диссертационной работы.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Впервые в данном исследовании показано, что прием во время беременности глюкокортикоидов, длительное, использование контрацептивов перед настоящей беременностью, избыточная масса тела новорожденного, искусст-

венное вскармливание являются прогностически неблагоприятными факторами формирования метаболических нарушений, способствующих формированию желчнокаменной болезни у детей.

Впервые установлено, что у 76,2% детей с ЖКБ физиологическая дислипидемия в периоде новорожденности сохраняется и впоследствии становится патологической. Значимое нарастание холестерина начинается с 8 - летнего возраста, что указывает на системность патологического процесса при ЖКБ.

Впервые отмечено, что у детей с ЖКБ нарушения углеводного обмена также проявляются с 8-ми летнего возраста и сопровождаются формированием инсулинорезистентности, увеличением индекса НОМА, повышением С-пептида.

С четырехлетнего возраста отмечается нарушение белкового обмена в виде снижения α -1 и повышения β глобулинов. Эти нарушения статистически значимо нарастают в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о взаимосвязи белкового и жирового обменов.

Впервые показано, что повышение α -2 глобулинов является ранним диагностическим признаком острогвоспалительного процесса в стенке желчного пузыря.

Доказано, что билирубин не является ведущим фактором камнеобразования, так как у 90,0% детей с ЖКБ на протяжении всего периода наблюдения отсутствовали изменения показателей билирубина.

Наблюдение за детьми с ЖКБ на протяжении 5 лет, включающее оценку соматического статуса, показателей липидного, белкового, углеводного обменов и билирубина в различные возрастные периоды позволило заключить, что желчнокаменная болезнь характеризуется наличием обменных нарушений, которые нарастают с длительностью течения болезни и увеличением возраста пациента.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные результаты диссертационной работы значимы для науки и практики, так как содержат новые знания о патогенетических особенностях

формирования метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью. Наличие метаболических нарушений у детей с ЖКБ позволит осуществлять дифференцированный подход к коррекции обменных нарушений, лечению и профилактике желчнокаменной болезни у детей на ранних стадиях развития патологического процесса.

Выявление диспротеинемии в виде повышения α -2 глобулинов у детей с ЖКБ является ранним маркером развития активного воспалительного процесса в желчном пузыре, что является показанием для хирургического вмешательства.

На основании проведенных исследований разработан алгоритм ранней диагностики метаболических нарушений, осложняющих течение ЖКБ у детей.

Результаты проведенных исследований внедрены в практику работы соматического, консультативно-диагностического отделений детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой г. Москвы, ДГП № 122. Полученные в ходе исследования результаты применяются в учебном процессе при подготовке слушателей на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями Факультета Дополнительного Профессионального Образования (ФДПО) Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова Минздрава России.

Общая характеристика диссертационной работы

Оформление диссертации соответствует требованиям высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Работа изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы. В работе представлено 74 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 94 источника, из них 74 отечественных и 20 зарубежных.

Во введении диссертации представлена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая

значимость и положения, выносимые на защиту. Цель работы - оптимизировать раннюю диагностику нарушений липидного, белкового, углеводного обменов, а также показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью, для профилактики развития осложнений и улучшения качества жизни этой когорты детей. Задачи работы сформулированы четко и конкретно, их решение соответствует поставленной цели исследования.

В обзоре литературы представлены современные сведения о ЖКБ как многофакторном заболевании, приведены данные о патогенезе различных видов обмена. Соответственно поставленным задачам автор диссертации рассматривает особенности метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста и длительности наблюдения.

В главе **«Материалы и методы исследования»**, автором четко представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, описаны лабораторные и статистические методы исследования.

В разделе **«Результаты собственного исследования»** представлена клиническая характеристика детей с желчнокаменной болезнью, изложены особенности липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью, представлены показатели липидного обмена в зависимости от исходного уровня холестерина. Автором показано, что физиологическая дислипидемия новорожденных сохраняется, приобретает характер патологической и отяжеляет течение желчнокаменной болезни у детей. Одним из триггеров развития осложненного течения желчнокаменной болезни является также формирование инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, повышение показателя индекса НОМА. Представлены особенности белкового обмена у детей с желчнокаменной болезнью, показана его связь с исходным уровнем холестерина. Доказано, что у детей с ЖКБ отмечается снижение содержания α -1 глобулинов и повышения β глобулинов, являющихся транспортерами ЛПВП и ЛПНП. Эти изменения усугубляются с возрастом ребенка. Повышение α -2 глобулинов может указывать на

формирование острого воспалительного процесса в стенке желчного пузыря (острого калькулезного холецистита). Изучено содержание билирубина у детей с желчнокаменной болезнью. На протяжении всего периода наблюдения не отмечалось изменения его содержания, что указывает на то, что он не является ведущим фактором камнеобразования

Заключение отражает полученные результаты, ставит новые вопросы и показывает пути их разрешения. Выводы логически вытекают из результатов проведенного исследования, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом. Практические рекомендации четки, понятны и лаконичны

Содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. В 8 публикациях Потаповой Е.А. достаточно полно отражены основные результаты данного исследования, 7 из которых в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Заключение

Диссертационная работа Потаповой Евгении Анатольевны на тему «Особенности метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Харитоновой Любови Алексеевны содержит решение актуальной научной задачи – оптимизации ранней диагностики нарушений липидного, белкового, углеводного обменов, а также показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью, для профилактики развития осложнений и улучшения качества жизни этой когорты детей.

По своей новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской

