

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей 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 Светланы Ильиничны 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 диссертации

Отмечающаяся в последние годы тенденция к росту желчнокаменной болезни обусловлена, по мнению исследователей, совершенствованием методов диагностики и истинным количественным ростом этого заболевания, в том числе и у детей. Гиперхолестеринемия является не единственным фактором камнеобразования; желчнокаменная болезнь - мультиморбидное заболевание. У детей этой проблеме посвящены единичные работы. Сложность определяется тем, что метаболические процессы у детей в различные возрастные периоды претерпевают значительные изменения и, в зависимости от возраста, подвергаются как количественным, так и качественным изменениям.

При желчнокаменной болезни в процессах нуклеации (кристаллизации холестерина) участвуют не только липиды, но и белки, углеводы и билирубин. Особенности нарушений липидного обмена достаточно хорошо изучены у взрослых больных желчнокаменной болезнью, тогда как у детей этой проблеме посвящены единичные работы. Обмен веществ у растущего ребенка может быть замедлен или ускорен под влиянием различных факторов риска, таких как вскармливание при рождении, особенности питания в раннем возрасте, особенности физического развития, гиподинамия, инфекционные болезни и прочее. Ограничение физической активности, увеличение

потребления калорийных пищевых продуктов с нарушением качественного состава диеты, повышение эмоциональных нагрузок, приверженность к вредным привычкам — все это, при наличии генетической детерминированности, может приводить к формированию осложненного течения желчнокаменной болезни в виде развития инсулинорезистентности, являющейся не только одним из компонентов метаболического синдрома, но и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Лабильностью обмена веществ сопровождаются критические периоды роста ребенка, когда изменяется интенсивность реакций обмена или происходит его полная перестройка под влиянием гормонов в различные возрастные периоды.

В современной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы по комплексной оценке показателей белков, жиров и углеводов при желчнокаменной болезни у детей в возрастном аспекте. В связи с этим представленная авторами работа представляет особый интерес.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Потаповой Е.А. впервые установлены закономерности и патогенетические особенности метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью. Автор показала, что физиологическая дислипидемия характерная для новорожденных детей в виде повышения ЛПНП, триглицеридов и снижения ЛПВП у детей с желчнокаменной болезнью не только не сопровождается нормализацией этих показателей к трехлетнему возрасту, а сохраняется и нарастает с возрастом и длительностью заболевания (наблюдения) у большинства (88,2%) детей.

Автор выявила нарастание изменений белкового обмена, начиная с 4 летнего возраста в виде снижения α -1 и повышения β глобулинов, являющихся транспортерами ЛПНП и ЛПВП, что свидетельствует о взаимообусловленности белкового и жирового обменов. Установленное ею повышение α -2 глобулинов, способных включать острофазовые воспалительные реакции, может указывать на переход латентного воспаления в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита.

Впервые показано, что нарушения углеводного обмена у детей с ЖКБ начиная с 8-ми летнего возраста сопровождаются формированием инсулинорезистентности, увеличением индекса НОМА, являющихся компонентами метаболического синдрома и могут служить показателями развития осложненного течения желчнокаменной болезни.

Важное значение имеют данные о показателях билирубина и его фракций, где повышение последнего у детей с ЖКБ (10%) явилось поводом для диагностического поиска наследственно обусловленных гипербилирубинемий (Жильбера, Ротора и др.) механической и/или гемолитической желтух.

Полученные результаты позволили автору разработать алгоритм ранней лабораторной диагностики метаболических нарушений и формирования осложнений у детей с желчнокаменной болезнью.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Выполненное исследование содержит новые знания о патогенетических особенностях метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью. Выявлены факторы риска в виде приема ГКС во время беременности и длительного использования ГКЦ перед беременностью, что при наличии генетической детерминированности по желчнокаменной болезни является фактором формирования метаболических нарушений у детей с холелитиазом. Это важно для оптимизации раннего выявления конкрементов в желчном пузыре, начиная с периода новорожденности. В настоящее время ультразвуковое исследование брюшной полости внедрено в родильных домах.

Полученные в работе фактические данные об исходах гиперхолестеринемии и нарушений углеводного обмена позволят педиатрам на ранних стадиях выявлять признаки формирования метаболического синдрома, адекватная терапия которого будет способствовать снижению риска развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний

Обнаружение в сыворотке крови признаков диспротеинемии в виде повышения α -2 глобулинов позволит педиатрам на ранней стадии определять вероятность перехода латентного воспалительного процесса в желчном пузыре в

стадию острого холецистита до его манифестации, что позволит в плановом порядке выполнять холецистэктомию без риска осложнений после оперативного вмешательства.

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.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая достаточное количество клинических наблюдений (278 пациентов: 230 дети с ЖКБ, 48 детей контрольной группы), а также применение современных методов статистической обработки. Диссертация иллюстрирована достаточным количеством рисунков, таблиц, выполнена на материале с применением современных методов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, полностью отражающих основные положения диссертационного исследования, 7 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Оценка содержания и оформления диссертации

Материалы диссертации изложены на 161 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и

методы», глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. В работе представлено 74 таблиц и 26 рисунков. Список литературы включает 94 источника из них 74 отечественных и 20 работ зарубежных авторов. Текст диссертации написан хорошим литературным языком.

Во введении убедительно обосновывается актуальность диссертационного исследования, излагаются его цель и задачи, 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 установленной цели исследования. Обзор литературы соответствует современным данным о состоянии проблемы и содержит анализ патогенеза обменных нарушений. Соответственно поставленным задачам автор диссертации рассматривает особенности метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от возраста и длительности наблюдения.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором четко представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, приведены лабораторные и статистические методы исследования. Третья глава, изложенная на 89 страницах, знакомит читателя с результатами собственных исследований. В подглаве 3.1 Потапова Е.А. представляет клиническую характеристику детей с желчнокаменной болезнью. Подглава 3.2 представляет собой особенности липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью. В подглаве 3.2.1. автор предоставляет полученные данные липидного обмена в зависимости от исходного уровня холестерина. По результатам проведенного анализа Потаповой Е.А. было установлено, что физиологическая дислипидемия новорожденных переходит в патологическую и сохраняется до 15 лет у большинства (76,2%) детей с желчнокаменной болезнью независимо от исходных показателей общего холестерина при рождении. Значимое количественное нарастание последнего по сравнению с

исходными величинами начиная с 8 летнего возраста может быть одним из триггеров развития осложненного течения желчнокаменной болезни в виде формирования инсулинорезистентности, являющихся компонентами метаболического синдрома. Увеличение частоты детей с гиперхолестеринемией в зависимости от длительности заболевания и возраста ребенка независимо исходных показателей общего холестерина при рождении, подтверждает патогенетическую роль дислипидемии при формировании метаболических нарушений у детей с ЖКБ. Материал хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками. Представлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных. В подглавах 3.3 - 3.3.1 диссертант анализирует особенности углеводного обмена у детей с желчнокаменной болезнью, а также особенности углеводного обмена в зависимости от исходного уровня холестерина. Данные представлены при изучении в катамнезе на протяжении 5 лет. Нарушения углеводного обмена, определяемые нами у детей с избыточной массой тела начиная с 8-ми летнего возраста и/или на пятом году наблюдения в катамнезе, сопровождаются формированием инсулинорезистентности (ИР), увеличением индекса НОМА, являющихся компонентами метаболического синдрома. Подглава 3.4. показывает особенности белкового обмена у детей с желчнокаменной болезнью. Подглава 3.4.1. описывает особенности белкового обмена у детей в зависимости от исходного уровня холестерина. Так, автором выявлено, что у детей тенденция к нарастанию изменений белкового обмена начиная с 4 летнего возраста и достоверно значимо меняющаяся через 48 месяцев наблюдения в виде снижения α -1 и повышения β глобулинов, являющихся транспортерами ЛПВП и ЛПНП, свидетельствует о взаимообусловленности белкового и жирового обменов, в то же самое время повышение α -2 глобулинов, способных включать острофазовые белки, может указывать на формирование острого воспалительного процесса в стенке желчного пузыря. Подглава 3.5 раскрывает особенности показателей билирубина у детей с желчнокаменной болезнью. Отсутствие изменений последних у большинства (90,0%) детей с ЖКБ на протяжении всего периода наблюдения указывают на то, что при формировании желчных камней уровень билирубина не является ведущим

фактором камнеобразования, в то же самое время повышение показателей билирубина выявленное нами у 10% детей с ЖКБ является поводом для диагностического поиска наследственно обусловленных гипербилирубинемий (Жильбера, Ротора и другие).

Заключение подытоживает результаты проведенного исследования и подтверждает актуальность изучения данной темы. Выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований, научно обоснованы, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом. Практические рекомендации четки, понятны и лаконичны. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. В 8 публикациях Потаповой Е.А. полностью отражены основные результаты данного исследования, 7 из которых в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В дискуссионном плане имеется два вопроса:

1. Рекомендуете ли Вы применение разработанного Вами алгоритма раннего выявления метаболических нарушений у всех детей с желчнокаменной болезнью с кратностью лабораторного обследования раз в полгода, или начиная с определенного возраста?
2. Регистрировали ли Вы в периоде наблюдения у пациентов с желчнокаменной болезнью изменения со стороны печени и поджелудочной железы?

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 содержащей новое решение актуальной научной задачи в педиатрии – оптимизации ранней диагностики осложненного

течения желчнокаменной болезни, что будет способствовать улучшению 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 Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.21– Педиатрия

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, (14.00.09 – Педиатрия)

Профессор, заведующая кафедрой

пропедевтики детских болезней

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Минздрава России



Эрдес Светлана Ильинична

« 17 » 08 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Эрдес С.И.

«заверяю»

Ученый секретарь ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Минздрава России

профессор, д.м.н.




Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

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

Тел: 8(499)248-53-83, Call-центр Университета:8 (495) 609-14-00;

expedition@sechenov.ru, expedition@mma.ru