

УТВЕРЖДАЮ

Ректор Федерального государственного
Бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
Педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

Доктор медицинских наук, профессор

Д.О. Иванов

« 23 » 08 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Потаповой Евгении Анатольевны на тему: «Особенности метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия

Актуальность темы диссертации

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – холелитиаз в детском возрасте в последние годы не только не является казуистикой, но и имеет тенденцию к количественному росту. Хроническое рецидивирующее течение, формирование тяжелых осложнений, снижение качества жизни и социальной адаптации детей, делают эту проблему социально значимой. Распространенность ЖКБ в детском возрасте обусловлено совершенствованием методов диагностики, внедрением в педиатрическую практику интраскопических исследований, однако имеет место и истинный количественный рост.

Несмотря на то, что в настоящее время на химическом и молекулярном уровнях определены патогенетические механизмы формирования желчных камней неоспоримым является факт невозможности экстраполирования из практики интернистов в детство патогенетических механизмов формирования желчных камней, диагностических критериев ранней диагностики и лечебной тактики при холелитиазе у детей. Принцип – выявлен камень – показана холецистэктомия в детской практике не является необходимым постулатом, поскольку желчный пузырь, кроме резервуара для хранения желчи, является эндокринным органом, участвующим в обмене веществ. Учитывая, что в большинстве случаев у детей буферная функция сохранена, ЖКБ протекает бессимптомно, а обнаружение конкрементов является случайной диагностической находкой, определяет необходимость максимально отдалить во времени выполнение холецистэктомии. Согласно общепринятому мнению формирование литогенной желчи происходит вследствие повышения в ней концентрации холестерина, обусловленной повышенной выработкой последнего печенью, в связи с чем исследования, посвященные изучению патогенетических механизмов формирования желчных камней, в последние годы, были посвящены изучению преимущественно липидного обмена, процессам всасывания и продукции общего холестерина и его фракций, в частности, гиперпродукции холестерина низкой плотности, способного откладываться в депо, а при декомпенсации участвовать в формировании атеросклеротических бляшек в магистральных сосудах, холестероза желчного пузыря, адипоцитах жировой ткани с развитием эндогенного ожирения. Практически не изучалось состояние углеводного и белкового обменов. Билирубин отводилась роль формирования только билирубиновых желчных камней, обусловленной повышением его концентрации в сыворотке крови и, соответственно, в желчи неконъюгированной свободной фракции билирубина. Работ, посвященных комплексному исследованию метаболических нарушений (жиров, белков и углеводов, а также показателей билирубина) при анализе современной зарубежной и отечественной литературы с глубиной анализа на протяжении пяти

лет и более как у взрослых, так и у детей, страдающих желчнокаменной болезнью автором не найдено.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Потаповой Е.А. затрагивает область клинической медицины, изучающей патогенетические механизмы, способствующие формированию метаболических нарушений и разрабатывающей методы диагностики, последних на ранних стадиях их формирования у детей с желчнокаменной болезнью. Работа имеет непосредственную связь с важнейшими направлениями современной медицины, определяющими значимость обменных нарушений в генезе не только формирования желчных камней, но и развития осложненного течения холелитиаза в детском возрасте с учетом возрастных особенностей и длительности течения болезни для разработки методов профилактики и выбора лечебной тактики до клинической манифестации осложнений, что будет способствовать улучшению качества жизни этих когорты детей.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы Потаповой Е.А. обусловлена, четко выбранным направлением изучения проблемы, включающим в себя определение состояния и взаимосвязи одновременно липидного, углеводного и белкового обменов, позволивших описать новые патогенетические механизмы формирования метаболических нарушений у детей с желчнокаменной болезнью, определить этапы формирования осложнений, что будет способствовать оптимизации лечебной тактики при ЖКБ у детей. Так назначение глюкокортикостероидов во время беременности и длительное использование гормональных контрацептивов перед настоящей беременностью являются основной причиной внутриутробного формирования желчных камней. Дислипидемия новорожденных, сохраняющаяся на протяжении последующих 15 лет указывает на то, что ЖКБ – это болезнь печени, сохраняющаяся на

протяжении всей жизни независимо от проведения литолитической терапии или холецистэктомии. Обменные процессы не только не нормализуются, а напротив, усугубляются со временем с исходом последних в инсулинорезистентность, ожирение и др. патологические состояния. 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 желчных камней в детском возрасте. Отсутствие нарушений показателей билирубина на протяжении всего периода наблюдения опровергают факт его ведущей патогенетической роли при формировании желчных камней.

Тенденция к нарастанию изменений белкового обмена начиная с 4 летнего возраста и достоверно значимо меняющаяся через 48 месяцев наблюдения в виде повышения α -2 глобулинов, способных включать острофазовые белки, указывает на переход латентного воспалительного процесса в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита, что можно использовать в качестве раннего маркера развития осложненного течения ЖКБ и направить ребенка на плановую холецистэктомию до клинической манифестации развивающегося осложнения.

Нарушения углеводного обмена, определяемые автором у детей с 8-ми летнего возраста и/или на пятом году наблюдения в катамнезе, являются свидетельством формирования инсулинорезистентности с последующим развитием клинических признаков метаболического синдрома.

В результате проведенных исследований автором разработан 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. Выявленные факторы риска формирования метаболических нарушений у детей с холелитиазом могут быть использованы для оптимизации ранней диагностики осложненного течения желчнокаменной болезни у детей. Полученные в работе

фактические данные об исходах гиперхолестеринемии и нарушений углеводного обмена позволят педиатрам на ранних стадиях выявить 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 болезни определять вероятность перехода латентного воспалительного процесса в желчном пузыре в стадию острого холецистита у детей с ЖКБ и определиться с лечебной тактикой (хирургическое/консервативное лечение) до клинической манифестации последнего.

Использование в практической работе врачей педиатров и гастроэнтерологов алгоритма ранней лабораторной диагностики метаболических нарушений и формирования осложнений у детей с желчнокаменной болезнью позволит предотвратить развитие осложненного течения ЖКБ в детском возрасте.

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.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении детей с ЖКБ. Самостоятельно проведены сбор анамнеза, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение за детьми в амбулаторных условиях. Сформирована база данных, проанализированы результаты исследования, обобщен и статистически обработан материал.

Выполнен анализ полученных данных, сформированы выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы могут быть использованы при обучении студентов старших курсов лечебных и педиатрических факультетов медицинских ВУЗов России, а также ординаторов, врачей педиатров и гастроэнтерологов на курсах постдипломного обучения по специальности «Педиатрия».

Результаты работы могут быть внедрены в работу педиатрических отделений лечебно-профилактических учреждений России.

Публикации по результатам диссертационного исследования:

По результатам работы опубликовано 8 печатных работ, в том числе 7 в научных журналах, рекомендованных ВАК и 1 статья в SCOPUS.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Российских, межрегионарных, международных конгрессах и конференциях.

Оценка диссертации, ее завершенности

Диссертационная работа Потаповой Е.А. выполнена на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая достаточное количество клинических наблюдений (230 пациентов), а также применение современных методов статистической обработки. Диссертация иллюстрирована достаточным количеством рисунков (26), таблиц (74), выполнена на материале с применением современных методов исследования. Работа изложена 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. Список литературы включает 94 источников из них 74 отечественных и 20 зарубежных авторов. Текст диссертации написан хорошим академическим

языком, легко читается. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах

Во введении 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, вытекают из цели исследования. Обзор литературы соответствует современным данным о состоянии проблемы.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором представлен четкий дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов в группы, приведены лабораторные и статистические методы исследования. Третья глава, изложенная на 89 страницах, знакомит читателя с результатами собственных исследований. Подглава 3.1 представляет общую клиническую характеристику детей с желчнокаменной болезнью. В подглаве 3.2 описаны особенности липидного обмена у детей с желчнокаменной болезнью. В подглаве 3.2.1. показаны 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. 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 обменных нарушений у детей с ЖКБ в детском возрасте. В подглавах 3.3 - 3.3.1 диссертант анализирует особенности углеводного обмена у детей с

желчнокаменной болезнью. Показано, что нарушения углеводного обмена, определяемые автором у детей с ЖКБ 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. посвящена изучению белкового обмена у детей с желчнокаменной болезнью, где у исследуемых автором детей, описаны особенности белкового обмена. Так, автором было выявлено, что 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 трансформацию латентного воспалительного процесса в стенке желчного пузыря в стадию острого холецистита. Подглава 3.5 раскрывает особенности показателей билирубина. Отсутствие изменений последнего у большинства (90,0%) исследуемых детей с ЖКБ на протяжении всего периода наблюдения в катамнезе 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 характеризует всю актуальность проведенного исследования и подтверждает необходимость изучения данной темы. Выводы логически вытекают из результатов, проведенных исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом. Практические рекомендации четки, понятны и лаконичны. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Замечания по диссертационной работе и вопросы к диссертанту

Принципиальных замечаний нет. Однако следует отметить присутствие опечаток, стилистических погрешностей, единичных употреблений вульгаризмов и некорректного использования терминов (шоковый орган следует взять в кавычки или назвать иначе, формы позднего токсикоза следует назвать гестозом, гендер правильнее заменить на пол, достоверно чаще - на значимо чаще). Данные замечания не умаляют значимость работы.

В ходе ознакомления с материалом диссертации возникли вопросы:

1. Как вы представляете себе механизм внутриутробного формирования конкрементов в желчном пузыре на фоне приема беременной женщиной гормональных препаратов и при наличии в анамнезе длительного приема гормональных противозачаточных средств?

2. Какова необходимость использования Одестона, не разрешенного детям до 18 лет, в терапии наблюдаемых вами больных?

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 – 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 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

