

Відгук

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Тяжкої Олександри Василівни на дисертаційну роботу Гнатенко Тетяни Миколаївни «Клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичними захворюваннями», подану до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації. Синдром ацетонемічного блювання у дітей є актуальною проблемою педіатрії у зв'язку із поширенням даної патології, не з'ясованими остаточно етіопатогенетичними механізмами розвитку, переважно рецидивним перебігом при суттєвих різнобічних і особливо метаболічних порушеннях, що відбуваються в організмі. Відомо, що наявність синдрому ацетонемічного блювання у дітей свідчить про імовірність розвитку у них в подальшому житті таких соціально значимих захворювань, як подагра, метаболічний синдром, діабет II типу, артеріальна гіпертензія з раннім дебютом, сечокам'яна та жовчокам'яна хвороби.

Удосконалення терапії синдрому ацетонемічного блювання, який часто супроводжується важкими проявами ацетонемічних кризів у даної категорії дітей, розробка заходів протирецидивного лікування є важливими завданнями педіатричної науки сьогодення.

Зважаючи на вищезазначене, дисертаційна робота Гнатенко Т.М. є актуальною, оскільки вона присвячена уточненню напрямків прогнозування, удосконалення протирецидивного лікування синдрому ацетонемічного блювання у дітей з соматичною патологією на основі вивчення його клінічних, психологічних та метаболічних особливостей в кризовий і міжкризовий періоди.

Дана дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика «Передумови формування соматичної патології у дітей і підлітків та удосконалення лікувально-реабілітаційних заходів».

Новизна досліджень та отриманих результатів. На основі проведених досліджень дисертантом отримано нові дані стосовно поширеності синдрому ацетонемічного блювання за десятирічний період часу, виявлено «омолодження» даної патології. Вперше у дітей з синдромом ацетонемічного блювання в кризовому та міжкризовому періодах виявлено низку енергетично значимих метаболічних порушень в циклі Кребса, процесах гліколізу, окисленні жирних кислот і метаболізмі амінокислот, що поглиблює знання стосовно патогенетичних механізмів розвитку рецидивування даної патології.

Дисертантом вперше встановлено, що рецидивуючий синдром ацетонемічного блювання найчастіше (61,7%) спостерігається у дітей з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Вперше у хворих з синдромом ацетонемічного блювання вивчені рівні сполучнотканинних метаболітів, ензимівітамінів групи В, вітаміну С, коензиму Q₁₀, макроелементу магнію та мікроелементів (марганцю, хрому, ванадію, селену). Доведена багаторівневість метаболічних порушень під час ацетонемічного кризу, які можуть бути як конституційно обумовленими, так і реалізованими під впливом недостатності магнію та вітаміну В₆.

Дисертантом також науково обгрунтовано і розроблено програму метаболічної корекції обмінних порушень з застосуванням нутритивної підтримки високоенергетичним продуктом лікувального харчування і включенням до терапії вітаміну В₆ і магнію.

Практичне значення отриманих результатів роботи. Дисертантом розроблено комплекс статистично значимих прогностичних факторів, що дають можливість формувати групи дітей з підвищеним та високим ризиком рецидивування ацетонемічного синдрому. Доведена висока інформативність

застосування газової хроматографії/маспектрометрії сечі для визначення ланок метаболічних порушень при синдромі ацетонемічного блювання і диференціальної діагностики генетично детермінованих захворювань обміну речовин, які супроводжуються ацетонемічним синдромом.

Автором роботи доведено ефективність включення в терапію рецидивуючого синдрому ацетонемічного блювання у дітей з соматичною патологією спеціального дитячого харчування ПедіаШур 1.5, біоорганічного магнію з вітаміном В₆ та магнієвмісної мінеральної води.

Результати даного дослідження достатньо широко впроваджені в роботу дитячих лікувальних закладів.

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні положення даної дисертаційної роботи обгрунтовані фактичними даними, які отримані автором за допомогою проведених досліджень з використанням інформативних методів, в числі яких клініко-анамнестичні, біохімічні, хроматографічні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Для вирішення поставлених завдань дисертантом проведено дослідження в три етапи. На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз медичної документації для уточнення поширеності, вікових та статевих особливостей патології, тригерних чинників, особливостей клінічного перебігу синдрому ацетонемічного блювання у дітей.

На другому етапі в проспективне дослідження включено результати обстежень 94 дітей віком від 3 до 10 років з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання. Групу порівняння склали 30 здорових дітей аналогічного віку.

На третьому етапі дослідження для оцінки ефективності метаболічної корекції синдрому ацетонемічного блювання обстежувалось 50 дітей, частина (20 дітей) з яких отримували базисну терапію, інша група (30 дітей) на тлі

базисної терапії отримували лікувальне харчування ПедіалШур 1,5 та послідууючу магnezіотерапію (Магне В₆ та «Донат магнію»).

Отримані в результаті проведених досліджень дані ретельно проаналізовані.

Публікації та обсяг роботи. Основні положення даної дисертації висвітлені в 14 наукових публікаціях, з них 8 статей у фахових виданнях.

Матеріали дисертації широко оприлюднені на науково-практичних конференціях, які проводились в Україні впродовж 2014-2016 років.

Методична побудова дисертації зауважень не викликає. Дисертація написана за традиційним планом і оформлена згідно державних стандартів, вона складається зі вступу, розділу з викладенням методів дослідження і загальної клінічної характеристики обстежених дітей, розділу ретроспективного аналізу карт стаціонарних хворих з синдромом ацетонемічного блювання, 4 розділів власних досліджень, аналізу отриманих результатів, 8 висновків, 5 практичних рекомендацій, 9 додатків, що займають 20 сторінок. Дисертацію викладено на 187 сторінках машинного тексту, ілюстровано 50 таблицями, 21 рисунками, які займають 15 сторінок. Список використаної літератури налічує 164 джерела.

Характеристика роботи по розділах.

У вступі обгрунтовано актуальність обраної теми дисертації, визначено мету і задачі, приведено наукову новизну і практичне значення роботи, а також впровадження та апробацію результатів дослідження автора.

Розділ 1 присвячений аналітичному огляду літератури, дає ґрунтовне уявлення про сучасний стан вивчення проблеми синдрому ацетонемічного блювання у дітей. Інформація приведена в п'яти підрозділах і містить дані літератури стосовно сучасних уявлень про дану патологію, епідеміологію, фактори ризику її розвитку, патогенетичні особливості синдрому ацетонемічного блювання у дітей з соматичними захворюваннями. В окремих підрозділах приведені дані про роль спадкових чинників, нейрофізіологічні та

психологічні особливості дітей з цим синдромом. Приділена увага сучасним даним щодо принципів лікування і профілактики даного синдрому у дітей.

Аналізуючи дані літератури автор виділяє комплекс невирішених і актуальних питань з даної проблеми. Зокрема, про необхідність більш поглибленого вивчення метаболічних процесів при синдромі ацетонемічного блювання, нейрофізіологічних та психологічних особливостей у даної категорії дітей, що могло б сприяти більш ефективному лікуванню хворих на різних етапах їх спостереження.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» містить дані щодо критеріїв включення хворих у дослідження, клінічної характеристики обстежуваних груп дітей та інформацію про застосовувані в процесі виконання роботи методи дослідження, в тому числі клінічні, лабораторні, інструментальні, хроматографічні, статистичні.

Застосовані при виконанні дисертації методи досліджень адекватні для вирішення поставленої мети і завдань дослідження. Обсяг спостережень достатній.

Розділ 3 «Ретроспективний аналіз стаціонарних карт дітей з синдромом ацетонемічної блювоти» показав збільшення частоти синдрому ацетонемічного блювання в 5 разів за десятирічний період та виявив суттєве «омолодження» даної патології. Окрім того дисертантом визначено, що ацетонемічні стани у переважної більшості дітей протікали на тлі нормоглікемії, а гіпоглікемія була характерна лише для дітей молодшого віку. На даному етапі проведення досліджень у великої кількості хворих (40%) з синдромом ацетонемічного блювання було виявлено кристалурію з переважанням оксалурії, що має враховуватись стосовно прогнозування розвитку метаболічних захворювань у подальшому житті.

Розділ 4 «Клінічна характеристика дітей з синдромом ацетонемічної блювоти» висвітлює інформацію щодо особливостей преморбідного фону та клінічного перебігу синдрому ацетонемічного блювання у спостережуваних хворих. Дисертантом ретельно проаналізовані пренатальні, неонатальні та

постнатальні особливості. Звернена увага на більш часто ускладнений перебіг вагітності у матерів дітей з даною патологією, невелику вагу дітей при народженні (до 3 кг), ускладнення в процесі народження у вигляді проявів гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, наявність пролонгованої жовтяниці, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, раннє штучне вигодовування та інше. Окрім того, дисертантом на основі опитування батьків, вивчення факторів спадковості, оцінки нервово-психологічного статусу дітей, їх соматичних особливостей і скарг розроблені прогностичні критерії з визначенням прогностичного коефіцієнта для з'ясування ризику виникнення рецидивів ацетонемічних станів.

Розділ 5 «Результати параклінічних досліджень дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічної блювоти» містить інформацію про результати загальноклінічних, інструментальних, психологічних, лабораторних в тому числі хроматографічного методів дослідження. На основі отриманих даних дисертантом встановлено низку закономірних особливостей у цієї категорії дітей. Зокрема, констатовано, що ці діти мають метаболічні відмінності, які проявляються в кризові і міжкризовий періоди даної патології. Відзначено, що провідними в патогенезі кетозу при синдромі ацетонемічного блювання у дітей є процес підвищення окислення жирних кислот, зменшення активності циклу Кребса, порушення білкового обміну у вигляді збільшення рівнів метаболітів амінокислот. Виявлено суттєві прояви дефіциту окремих макро- і мікроелементів та вітамінів групи В, що поглиблює метаболічні порушення і може сприяти до нестабільності функціонування різних систем, в тому числі ЦНС. Встановлено, що рецидивуючий синдром ацетонемічного блювання вірогідно частіше спостерігається у дітей з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Розділ високо інформативний, добре проілюстрований таблицями і рисунками.

Розділ 6 «Етапне лікування та реабілітація дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання» містить інформацію стосовно

обґрунтування лікування дітей з даною патологією в кризовому і позакризовому періодах з урахуванням сучасних рекомендацій щодо лікування дітей з синдромом ацетонемічного блювання та отриманих дисертантом результатів даних проведених досліджень.

Автором обґрунтовано доцільність застосування спеціалізованого харчування та корекції дефіциту магнію і вітаміну В₆ залежно від періоду захворювання з урахуванням клініко-лабораторних проявів даного синдрому. Катамнестично підтверджено також профілактичну ефективність розробленої лікувальної програми протягом 6 місяців спостереження за хворими з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання.

Розділ 7 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» висвітлює підсумкові дані, отримані при виконанні дисертаційної роботи. Зокрема, автором дана оцінка різнобічних анамнестичних і клінічних особливостей дітей з синдромом ацетонемічного блювання, узагальнено результати поглибленого вивчення метаболічних процесів при даній патології, показано роль недостатності магнію і вітаміну В₆ в обмінних порушеннях у дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічного блювання, обґрунтовано та розроблено програму протирецидивного лікування дітей з даною патологією, в тому числі вказано на особливості реабілітації при наявності сполучнотканинної дисплазії.

Висновки і практичні рекомендації відповідають меті і завданням роботи, випливають із суті виконаних досліджень, мають вагоме теоретичне і практичне значення.

Відповідність автореферату змісту дисертації. Автореферат написаний відповідно до змісту дисертації, у достатньому обсязі висвітлює матеріали і результати проведених досліджень, відповідає вимогам ДАК МОН України.

Загалом дана дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, вона викладена змістовно з належним обґрунтуванням отриманих результатів. Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертації немає.

При рецензуванні дисертації виникли наступні питання до дисертанта:

1. Уточніть, які були виявлені особливості синдрому ацетонемічного блювання в обстежуваних хворих дітей залежно від соматичної патології?
2. На чому ґрунтуються практичні рекомендації щодо тривалості призначення розчину магне В₆ та лікувального харчування ПедіаШур 1.5?
3. Яка думка дисертанта стосовно фізичної культури для дітей з рецидивуючим ацетонемічним синдромом при наявності в них недиференційованої дисплазії сполучної тканини?
4. З огляду на різнобічну дію вітаміну Д в організмі, в тому числі щодо стану обмінних процесів, чи отримували обстежувані діти з рецидивуючим ацетонемічним синдромом цей вітамін?

Висновок

В дисертації представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання педіатрії стосовно уточнення патогенетичних механізмів розвитку рецидивуючого синдрому ацетонемічного блювання у дітей, удосконалення прогнозування, діагностики та диференційованого лікування дітей з даною патологією.

Дисертаційна робота Гнатенко Тетяни Миколаївни «Клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичними захворюваннями» виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Бекетової Г.В., є завершеним самостійним дослідженням, яке має вагоме теоретичне і практичне значення.

За актуальністю проблеми, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, обґрунтованими висновками, практичною цінністю і ступенем впровадження результатів робота повністю відповідає

вимогам до кандидатських дисертацій, а саме «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а здобувач заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.10 – педіатрія.

Доктор медичних наук,

професор кафедри педіатрії №1

Національного медичного

університету імені О.О. Богомольця

Тяжка О.В.



всє 03.06.2017р.