

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора медичних наук, професора Шадріна О. Г на кандидатську дисертацію Гнатенко Т.М. «Клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичними захворюваннями», що подана до спеціалізованої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Проблема ранньої діагностики, прогнозування перебігу та протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти (САБ) у дітей є актуальною задачею сучасної педіатрії, це пов'язано зі значною поширеністю САБ у дітей, збільшенням частоти виявлення патології, ранньою клінічною маніфестацією синдрому та рецидивним перебігом. Вказане обґрунтовує необхідність вивчення метаболічних маркерів порушень при САБ, як в кризовому періоді так і в міжкризовому періодах. Що дозволить розширити уявлення про даний симптомокомплекс та визначити принципи ефективної патогенетичної терапії.

Автор справедливо підкреслює, що прогнозування перебігу САБ у дітей різного віку та застосування ефективної протирецидивної терапії важливе для попередження виникнення ацетонемічних кризів, полегшення їх перебігу, зменшення необхідності в госпіталізації та зменшення ризиків трансформації обмінних порушень у хворих в соціально значиму патологію у старшому віці.

В цьому аспекті, робота Гнатенко Т.М., виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Бекетової Г.В. і присвячена вивченню клініко-анамнестичних, психонейрофізіологічних особливостей дітей з синдромом ацетонемічної блювоти на тлі соматичної патології, з розробленням комплексної програми протирецидивного лікування, є актуальною як в науковому, так і практичному плані.

Отже, мета дослідження, а саме удосконалення прогнозування і

проти рецидивного лікування синдрому ацетонемічного блювання у дітей соматичною патологією на основі вивчення його клінічних, психологічних та метаболічних особливостей в кризовий і міжкризовий періоди є обґрунтованою. Завдання дослідження логічно випливають із мети.

Слід зазначити, що представлені мета та завдання дисертаційного дослідження чітко сформульовані. Їхнє виконання дозволило автору отримати нові наукові факти.

Будова дисертації є традиційною.

Розділ 1 – огляд літератури щодо сучасних уявлень про синдром ацетонемічної блювоти у дітей.

В огляді представлені дані про поширеність, особливості етіології та патогенезу синдрому ацетонемічної блювоти у дітей, ролі тригерних факторів, особливостей діагностики та диференційованої діагностики кетонемій. Приділена увага ролі спадкових факторів, нейрофізіологічних та психологічних особливостей дітей, можливої ролі гіповітаміноза та дизелементоза в обмінних порушеннях при САБ як в кризовому так і міжкризовому періодах. Також висвітлений сучасний погляд на роль мітохондріальної дисфункції в розвитку САБ, та вплив сполучнотканинних дисплазій на неблагоприємний перебіг соматичних захворювань. Огляд літератури висвітлює сучасну точку на патогенетичні механізми, що можуть зумовлювати рецидивуючий перебіг САБ у дітей з соматичною патологією та принципи лікування кризи та послідууючої проти рецидивної терапії, що окреслює завдання, які намічені автором.

Розділ 2 - матеріали і методи дослідження. В цьому розділі представлений дизайн дослідження, детально описані критерії включення хворих у дослідження. Автором обстежено 94 дитини з рецидивуючим синдромом ацетонемічної блювоти та 30 практично здорових дітей контрольної групи. Представлене у розділі надає підстави для висновку щодо адекватності методик, застосованих для вирішення завдань і досягнення мети дослідження

Обробку цифрових даних проводили сучасними методами статистичного аналізу, зокрема за допомогою пакету Statistika 12.0.

Розділ 3. Ретроспективний аналіз карт стаціонарних хворих з синдромом ацетонемічної блювоти. Проаналізована частота госпіталізацій дітей з синдромом ацетонемічної блювоти по даним ДКЛ №9 м. Києва. В проведеному дисертантом ретроспективному аналізі виявлено збільшення частоти виявлення САБ в 5 разів за десятирічний період часу (з 2002 по 2012 рік), а також феномен так званого “омолодження” патології.

Розділ 4. Клінічна характеристика пацієнтів с синдромом ацетонемічної блювоти. Представлено дані ретельно зібраного анамнезу з порівнянням частоти виявлення означених факторів у групи хворих та здорових дітей. Виявлені пренатальні фактори ризику (загроза переривання та застосування медикаментозного збереження вагітності, інфекційні захворювання під час вагітності. Діти з синдромом ацетонемічної блювоти порівняно зі здоровими дітьми частіше мали меншу вагу при народженні (до 3 кг), прояви гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та патологічної гіпербілірубінемії, ранне штучне вигодовування, затяжні кольки, рясні зригування, поширеність у старшому віці функціональних порушень біліарного тракту та функціональних кишкових розладів. Детально проаналізовані фактори спадкової обтяженості. Визначені характерологічні особливості дітей, оцінено фізичний розвиток, проаналізовані соматичні скарги в міжкризовий період. На основі отриманих даних розроблено прогностичні критерії з визначенням прогностичного коефіцієнта та показника загальної інформативності (I) для з'ясування ризику виникнення рецидивів ацетонемічних станів та призначення попередніх заходів щодо запобігання ацетонемічних кризів в майбутньому.

Розділ 5. Результати параклінічних досліджень дітей з рецидивуючим синдромом ацетонемічної блювоти, в тому числі дослідження метаболічних змін. Виявлено, що кризовий період САБ характеризується багатокomпонентними порушення, із залученням білкового (68 % випадків), жирового (72,0%) та вуглеводного (56,0 %) видів обміну речовин. Провідними компонентами кетогенезу є збільшення рівню окислення жирних кислот (72,0 %), метаболітів амінокислот (68,0%), особливо з розгалуженим ланцюгом і

зменшення активності циклу Кребса (70,0 %) що свідчить про виразність енергодефіцитного стану та компенсаторну мобілізацію багатьох ланок обміну речовин під час кризи. У дітей з частими рецидивами САБ виявлені значимо виразніші розлади окислення ЖК та в 2 рази вищі рівні маркера деградації колагену – гідроксипроліну ($1242,00 \pm 685,995 \text{ Umol/mmol KREA}$), що підтверджує взаємозв'язок рецидивуючого перебігу САБ та дисплазії сполучної тканини, частота якої по фенотиповим ознакам виявлялася у 61,7 % хворих, порівняно з 16,6 % в групі здорових дітей. Визначено що в патогенезі САБ відіграє роль недостатність магнію та вітаміну В6 що можуть являтися епігенетичними факторами реалізації конституційно зумовлених метаболічних особливостей та потребують своєчасної корекції.

Розділ 6. Етапне лікування та реабілітація дітей з рецидивуючим САБ

Розділ містить дані обґрунтування, розробки, впровадження та оцінку ефективності поетапної програми лікування САБ з включенням нутритивної підтримки спеціалізованим продуктом дитячого харчування та корекції дефіциту магнію і вітаміну В6. Дисертантом доведено, що застосування при рецидивуючому САБ терапевтичного комплексу дозволяє значимо скоротити тривалість основних клінічних проявів САБ (кетонурії, нудоти, блювоти, слабкості) та сприяє зменшенню частоти рецидивів САБ, покращанням психоемоційного та соматичного статусу хворих .

Робота містить аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки.

Висновки та обговорення результатів. Цей розділ містить підсумок даних, що представлені у попередніх розділах. Отримані результати ретроспективного дослідження доповнили сучасні епідеміологічні дані щодо САБ у дітей з соматичними захворюваннями , а саме збільшення частоти САБ в 5 разів за десятирічний період часу та виявлено так зване “омолодження” патології. Представлені дані дослідження, що дозволили створити модель прогнозування рецидивування САБ у дітей, для визначення дітей з підвищеним ризиком рецидивів та своєчасного застосування протирецидивної терапії. Підсумовуючи

результати проведеної роботи, автор наголошує, що на сьогодні існують можливості удосконалення діагностики метаболічних порушень при САБ, які дають можливість патогенетично обґрунтувати оптимальні схеми протирецидивного лікування САБ, виявляються нові фактори, що впливають на рецидивуючий перебіг САБ. Вперше у дітей в кризовому та міжкризовому періоді САБ виявлено мультикомпонентний спектр енергетично значимих метаболічних порушень: в циклі Кребса, гліколізі, окисленні жирних кислот і метаболізмі амінокислот та розширено уявлення щодо патогенетичних механізмів його рецидивування. Визначено, що важливу роль в обмінних порушеннях у дітей з рецидивуючим САБ відіграє недостатність магнію та вітаміну В6. Науково обґрунтована метаболічна терапія у зазначених дітей, запропоноване застосування високоенергетичного дитячого лікувального харчування та послідууючої корекції дефіциту віт В6 та магнію. Доведена ефективність запропонованої терапії: скорочення основних проявів кризи, покращення психоемоційного та соматичного статусу пацієнтів, зменшення частоти ацетонемічних кризів за досліджуваний період втричі, порівняно з групою дітей на базисній терапії.

Методику з успіхом впроваджено в низку клінік України та в учбовий процес в Національній медичній академії імені П. Л. Шупика.

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них 8 статей.

Отримані матеріали доповідались на 11 конференціях, в тому числі на 5 з міжнародною участю.

Схвалюючи дисертаційне дослідження в цілому і оцінюючи його позитивно, слід зазначити, що при його розгляді виникають деякі зауваження та запитання:

1 Чи відрізняються досліджений в роботі синдром ацетонемічного блювання та описаний в літературі «синдром циклічного блювання»?

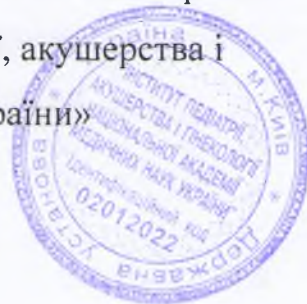
2. Чим можна пояснити виявлену різницю деяких патологічних станів (зокрема патології вагітності) у матерів хворих дітей порівняно зі здоровими?

3. На які захворювання травного тракту у дітей з рецидивуючим синдром

ацетонемічної блювоти має звернути увагу лікар і чому саме?

Таким чином, дисертація Гнатенко Тетяни Миколаївни «Клініко-патогенетичне обґрунтування протирецидивного лікування синдрому ацетонемічної блювоти у дітей з соматичними захворюваннями», що подана у спеціалізовану вчену раду Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» за спеціальністю 14.01.010 – педіатрія є самостійною завершеною науковою роботою. Дослідження виконане в межах актуальної задачі педіатрії: прогнозування рецидивуючого перебігу, уточнення патогенетичних механізмів та обґрунтування протирецидивної терапії синдрому ацетонемічної блювоти у дітей. За актуальністю розглянутої проблеми, об'ємом досліджень, науково-методичним рівнем, науковою новизною та практичною значущістю отриманих даних, висновками, практичними рекомендаціями та ступенем впровадження результатів дисертація Гнатенко Т.М. повністю відповідає сучасним вимогам до кандидатських дисертацій відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, №567.

Доктор медичних наук, професор
завідувач відділення проблем харчування
та соматичних захворювань дітей раннього віку
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і
гінекології НАМН України»



вс 14. VI 17р.