

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертацію Радушинської Тетяни Юріївни
«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ДІАРЕЇ,
ОБУМОВЛЕНОЇ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
У ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ»,

поданої до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01. при ДУ «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія

Актуальність теми дисертації.

Наукова тема кандидатської дисертації Радушинської Тетяни Юріївни уявляється як важливий напрямок не тільки в теоретичній науці, але й в практичній медицині. Останнім часом все більшої актуальності в сучасній педіатрії набуває проблема функціональних порушень із боку шлунково-кишкового тракту, визначення причин їх виникнення та розробка лікувально-реабілітаційних заходів у новонароджених та дітей раннього віку, з іншого – питання діареї, діарейного синдрому, які є найбільш розповсюдженими у педіатричній практиці у всьому світі, теж мають особливе значення саме у ранньому дитячому віці (особливо вразливі діти віком до 12 міс; після 2 років ризик знижується) та потребують особливої уваги лікарів.

Довгий час ми мали ситуацію, коли питання хронічних ентеритів у вітчизняній практиці переважно замовчувалося у зв'язку з неузгодженістю з міжнародною термінологією - окремі нозології, такі як ентероколіт, дисбактеріоз, лактазна недостатність тощо, в зарубіжній практиці об'єднані терміном «хронічна діарея». Насправді ця група захворювань є однією з найскладніших у діагностичному плані, а ще складнішою – у лікуванні. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), хронічною називається діарея, яка триває 14 і більше днів та може призводити до втрати маси тіла та серйозних порушень харчування. Згідно з повідомленнями

ВООЗ, поширеність хронічної діареї у світі становить від 3 до 20%, серед яких 3-19% епізодів переходять у хронічну форму. Мальабсорбція як прояв хронічної діареї становить основну причину відставання у рості й фізичному розвитку дитини, і саме лактазна недостатність є однією з найбільш поширених причин синдрому мальабсорбції у дітей.

Розвиток науки за останнє десятиліття став передумовою для формування сучасної педіатричної нутріціології. На сучасному етапі стало зрозуміло, що їжа є серйозним фактором профілактики або ризику основних захворювань сучасної людини – цукрового діабету, серцево-судинних захворювань і навіть онкологічних хвороб, а в основі широкого поширення хронічних неінфекційних захворювань в зрілому і літньому віці так чи інакше лежать особливості раціону дітей перших років життя. На думку вчених, що займаються проблемами нутріціології, немодифіковане молоко кожного біологічного виду строго специфічне і має свої чіткі і унікальні біологічні особливості, і такі показники, як сила і якість імунної відповіді, утворення антитіл, алергічні захворювання, склад кишкової мікробіоти, розвиток хронічних уражень внутрішніх органів, а в ряді випадків і тривалість життя людини мають прямий взаємозв'язок з характером харчування на першому році життя.

Безумовно, основним принципом здорового харчування дітей раннього віку є максимально тривале забезпечення дітей грудним молоком, яке визнано ідеальним харчуванням для дітей перших років життя і містить не тільки всі необхідні харчові речовини в ідеально збалансованому співвідношенні, але й цілий комплекс захисних факторів та біологічно активних речовин. Природне вигодовування – єдиний спосіб годування дитини, який має унікальне біологічне дію на його організм і стан його здоров'я в цілому, тому що є єдиним видом їжі, повністю пристосованим до «обмежених можливостей» травних функцій новонародженого, а лактоза – основний вуглевод молока, - є тією складовою, без якої важко уявити собі харчування здорової дитини. Наразі доказано, що здатність розщеплювати

молочний цукор пов'язана з активністю ферменту лактазафлорізингідролази, більше відомого як лактаза. Високу активність ферменту забезпечують тільки зрілі, функціонально активні ентероцити на верхівці ворсин. Така топографія й пояснює найбільш часте виникнення лактазної недостатності у разі дії різноманітних патологічних факторів, які чинять пошкоджувальну дію на ворсини кишечника та стан ентероцитів, або у разі недорозвиненості слизової оболонки тонкої кишки в порівнянні з дефіцитом інших ферментів та підкреслює актуальність і своєчасність проблеми лактазної недостатності.

Зрозуміло, що лактазна недостатність може бути як причиною виникнення, так і наслідком хронічної діареї. Враховуючи, що ворсинки ентероцитів — головний резервуар локалізації лактази, у дитини з діареєю швидко розпочинається лактазна недостатність. Далі відбувається зсув кислотно-лужного співвідношення, видозмінюється мікрофлора та місцевий імунітет. Внаслідок цього підвищується проникність кишкової стінки і великі молекули потрапляють у системний кровообіг. Їх наявність провокує процес алергізації, сенсibiliзації, і дитина починає реагувати на будь-які нові продукти або на велику кількість їжі, різний мінеральний склад води, хімічні інгредієнти тощо. Симптоми при цьому завжди однакові — посилення перистальтики і діарея.

На сьогодні, коли отримані значні результати в боротьбі з гострими діареями, увагу сімейних лікарів, гастроентерологів, педіатрів все більше привертає проблема хронічних діарей. Але не зважаючи на те, що ці питання стали активно вивчатися, все ще не уточнена структура хронічних діарей у дітей раннього віку, потребують аналізу функціональний стан та морфофункціональні особливості кишечника при хронічних діареях у немовлят, не достатньо вивчені імунологічні та морфологічні маркери запалення у цієї групи хворих — тобто, актуальність роботи, присвяченої оптимізації діагностики та лікуванню хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку, безсумнівна.

Метою роботи є підвищення ефективності діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, імунологічних і морфологічних маркерів запалення та розробки на їх основі диференційованих заходів медичного спостереження.

Виходячи із мети, автором були поставлені завдання щодо вивчення структури хронічних діарей у дітей раннього віку за даними госпітальної статистики, вивчення клініко-параклінічних особливостей перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку, вивчення цитокінового статусу дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю. Завдання роботи включали оцінку функціонального стану кишечника у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю за даними дихального водневого тесту, аналіз морфофункціональних особливостей кишечника у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю та розробка алгоритму діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку.

Зв'язок дисертаційної роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом комплексної НДР «Вивчити патогенетичні механізми формування гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку при харчовій непереносимості та розробити методи їх аліментарної корекції» (номер державної реєстрації 01.14.U003087).

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. В результаті вирішення поставлених завдань автору вдалося отримати дані, що відрізняються принциповою новизною та відкривають нові перспективні напрямки наукових досліджень. Перш за все, на підставі проведеного клініко-лабораторного обстеження, встановлено високу питому вагу (28,7 %) та особливості перебігу (з переважанням кишкових кольок – 82,5 % та

синдрому зригування – 67,5 %) хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. Вперше на основі проведення дихального водневого тесту у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю виявлено наявність та встановлені кількісні параметри лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та визначено прискорення часу ороцекального транзиту, які залежать від важкості перебігу захворювання. Доведено, що перебіг хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку супроводжується змінами імунологічної регуляції, які характеризуються підвищенням у 89 % дітей IL-5 та у 94 % TNF- α у порівнянні зі здоровими дітьми, що є показником активації алергічного та клітинно-опосередкованого запалення. Вперше у дітей раннього віку хворих на хронічну діарею, обумовлену лактазною недостатністю виявлені морфологічні маркери алергічного запалення (виразна інфільтрація еозинофілами та підвищена експресія IgE в слизовій оболонці кишечника) з тенденцією до хронізації.

Встановлено, що оптимізація лікувально-дієтичних заходів за рахунок диференційованого включення лактази, кисломолочних сумішей та мультипробіотичного комплексу дозволяє підвищити ефективність лікування на 22,2 % та призводить до нормалізації показників дихального водневого тесту у 98 % хворих з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу та проведенню клініко-лабораторного обстеження алгоритму діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку.

Використання дихального водневого тесту дозволить діагностувати лактазну недостатність у дітей раннього віку з хронічною діареєю, її ускладнення, зокрема, наявність лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику та вчасно проводити комплекс

лікувально-профілактичних заходів з контролем замісної терапії. Диференційоване включення в комплекс терапії хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю кисломолочних сумішей та мультипробіотиків, дозволяє підвищити ефективність лікувальних заходів у дітей раннього віку при даній патології.

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику роботи КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка №2», ТОВ «Ісіда-INF», дитяча клінічна лікарня №5 м. Київ, комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» Святошинського району м. Києва та видано 1 методичні рекомендації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертаційній роботі, їх достовірність.

Дисертація Радушинської Тетяни Юріївни виконана на сучасному науково-методичному рівні. Завдання дослідження цілком відповідають поставленій меті. Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені клінічно та статистично. Ступінь обґрунтованості підтверджується застосуванням адекватних, об'єктивних методів обстеження: системного аналізу, клінічного спостереження, біохімічного, інструментального, імунологічного, морфологічного, гістохімічного, статистичного аналізу. Проведена математично-статистична обробка даних з використанням стандартних статистичних пакетів, що дає роботі достатній ступінь достовірності.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації науково обґрунтовані і пов'язані з результатами проведених досліджень, повністю відповідають поставленій меті та завданням дослідження, змісту роботи. Практичні рекомендації змістовні та конкретні. Дані клінічних та лабораторних досліджень оброблені методами математичної статистики, що прийняті в біології та медицині.

Дисертація викладена на 156 сторінках машинописного тексту і

складається з огляду літератури, характеристики матеріалу та методів дослідження, результатів досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який включає 232 джерел, що займає 22 сторінки. Робота ілюстрована 21 таблицею та 20 рисунками.

Дисертація побудована за рекомендованою схемою, та починається з анотації.

У вступній частині визначена актуальність проблеми, мета, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне значення роботи, представлено особистий внесок дисертанта, зв'язок з плановою науково-дослідною роботою ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

У розділі 1. «ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ДІАРЕЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)» (с. 23-50) складається з трьох частин, які докладно розкривають сучасні уявлення про етіологію та перебіг хронічних діарей у дітей раннього віку. Наведені дані щодо сучасних поглядів на роль порушень всмоктування вуглеводів в патогенезі хронічної діареї. Висвітлено новітні сучасні уявлення щодо підходів до діагностики порушень всмоктування лактози у дітей раннього віку. Вищевикладене стало підставою даного дослідження, визначило його характер, мету і основні завдання.

У розділі 2 «МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» (с. 51-58) описані дизайн та методологія дослідження, перелік і опис методів дослідження, якими автор користувався для вивчення захворювань печінки у дітей раннього віку, надана загальна характеристика пацієнтів з груп дослідження. Застосовано широкий діапазон діагностичних заходів – від загально-клінічних до інструментальних. Для вирішення поставлених завдань було проведено обстеження 115 дітей: 40 дітей з хронічною діареєю (перша група), обумовленою лактазною недостатністю, 45 дітей з хронічною

діареєю, що обумовлена синдромом мальабсорбції, внаслідок перенесеного гастроентериту (друга група) та 30 здорових дітей контрольної групи (третья група) та наведено аналіз госпітальної статистики за 5 років (з 2012 по 2017 рік). Сформовані критерії включення та виключення пацієнтів у дослідження. Всім дітям було проведено стандартне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для встановлення діагнозу згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я №59 від 29.01.2013р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення».

Загальноклінічне обстеження включало оцінку характеру вигодовування, фізичного та соматичного статусу (маса тіла, зріст, сон, апетит), стан шкіри та слизових, кісткової системи, внутрішніх органів, характеру та частоти випорожнень.

При вивченні анамнезу встановлено, що у всіх дітей з груп дослідження досить вагомою була кількість анте- та інтранатальних факторів ризику з боку організму матері, що несприятливо впливало на організм дитини. Перелічені дослідження, які використовувалися для вирішення поставлених завдань та надано їх характеристики та методики проведення.

У розділі 3 «СТРУКТУРА ТА КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ДІАРЕЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ» (с. 59-82) автор аналізує етіологічну структуру хронічної діареї за даними госпітальної статистики та клініко-параклінічну характеристику перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. Приводяться дані щодо аналізу частоти основних клінічних симптомів у обстежених дітей та детальні дані щодо результатів лабораторних та інструментальних обстежень с подальшим аналізом отриманих результатів.

У розділі 4 «ДІАГНОСТИКА ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ ДИХАЛЬНОГО ВОДНЕВОГО ТЕСТУ» (с. 83-93), представлені результати розподілу дітей з груп

дослідження в залежності від даних дихального водневого тесту, показники дихального водневого тесту у дітей та дані моніторингу клінічної симптоматики ЛН, яка виникала після вживання розчину лактози під час проведення тесту. Доведено, що між симптомами, що виникають при проведенні ДВТ та показниками тесту як підтвердженням ЛН існує кореляційний зв'язок, до того ж виникнення вздуття живота після вживання лактози вважається діагностичним симптомом ЛН. Доведено, що проведення дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дітей раннього віку з хронічною діареєю має високу інформативність і може використовуватись для скринінгових досліджень.

У розділі 5 «ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ДІАРЕЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ» (с. 94-100) представлені результати вивчення показників сироваткових інтерлейкінів – найбільш вірогідних показників гуморальної складової міжклітинних взаємодій в імунній системі. Результати дослідження засвідчили, що має місце підвищення концентрації TNF- α у дітей з груп дослідження порівняно з контрольною групою та підтвердили, що надлишок лактози та важкі дисбіотичні порушення можуть стимулювати продукцію прозапальних цитокінів з розвитком запальних змін в СО кишечника у дітей. Показано, що надмірний вміст лактози в просвіті кишечника, що особливо проявляється при лактазній недостатності (1-ша група дітей), стимулює високі рівні прозапальних цитокінів TNF- α та IL-5, які є природною захисною реакцією імунної системи, але тривала висока продукція даних імунотрансмітерів призводить до негативних наслідків, стимулюючи розвиток запальних та алергічних процесів у дітей та сприяючи подовженню перебіга і хронізації захворювань кишечника.

Грунтовно доведено, що визначення цитокінового статусу у дітей з ЛН може в подальшому суттєво вплинути на розробку нових шляхів терапії даної патології.

У розділі 6 «МОРФОЛОГІЧНІ, ГІСТОХІМІЧНІ ТА

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ДІАРЕЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЛАКТАЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ» (с.101-109) наведені результати ендоскопічного, морфологічного та імуногістохімічного дослідження, проведених у хворих з ХД. Показано, що за результатами морфологічного дослідження у дітей з ХД, обумовленою ЛН виявляються запальні зміни СО кишечника, що характеризуються вогнещевою атрофією слизової оболонки кишечника без ерозивних змін, посиленням клітинної інфільтрації власної пластинки СО зі збільшенням кількості еозинофілів, інтраепітеліальною лімфоцитарною інфільтрацією та наявністю лімфангіектазій у СО дванадцятипалої кишки, також відмічається зменшення бокаловидних клітин. Імуногістохімічне дослідження показало збільшення клітин, що продукують IgA та IgE, що вказує на активацію місцевої імунної відповіді за гуморальним типом. Отримані дані вказують на наявність запального процесу в СО ДПК з виразною інфільтрацією еозинофілами та активації місцевого гуморального (підвищена експресія IgA та IgE) та клітинного (експресія CD68) імунітету. Це підтверджує, що лактазна недостатність індукує виникнення та посилення клітинно-опосередкованих запальних процесів та реакцій гіперчутливості уповільненого типу, що підтримують хронічне запалення.

У розділі 7 «ОПТИМІЗАЦІЯ КОРЕКЦІЇ ЛАКТАЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ ДІАРЕЄЮ» (с. 110-116) сформульовані принципи корекції лактазної недостатності у дітей раннього віку: доведено ефективність використання ферменту лактази, мультіпробіотику та кисломолочної суміші, які можуть бути рекомендовані в якості лікувального засобу при лактазній недостатності. Також обґрунтована необхідність та розроблено алгоритм терапевтичних дій при наявності у дитини розладів ШКТ, пов'язаних з ЛН.

Всі отримані результати ретельно обговорюються в заключному 8 розділі дисертації «АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ» (с.117-132).

Висновки та практичні рекомендації дисертації конкретні, відповідають поставленим завданням.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За результатами дисертації опубліковано 5 статей у провідних профільних виданнях, рекомендованих ДАК України. Матеріали проведених досліджень були опубліковані в науково-практичних збірниках, матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів. Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи та відповідає вимогам ДАК України щодо оформлення авторефератів.

Зауваження та побажання до дисертації щодо її змісту і оформлення: Серед недоліків дисертаційної роботи слід відзначити наявність окремих стилістичних помилок. Також хотілося б звернути увагу на недоцільність використання тесту з поліморфізму гена лактази методом ПЦР, який Ви вирішили використовувати у якості «відсікаючого фактору» - всі діти мали генотип С/С, що в ніякому разі не свідчить про наявність вродженої лактазної недостатності, а лише прогнозує, що в дорослому віці буде мати місце персистенція лактази. І те, що в результаті проведення роботи ніякого зв'язку між поліморфізмом гену лактази С/С - 13910 та показниками дихального водневого тесту у дітей з групи дослідження не було встановлено, теж підтверджує цей факт.

Вказані зауваження не є принциповими відносно суті роботи та не зменшують наукової цінності дисертації в цілому.

Принципових зауважень немає.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

1. Ви стверджуєте, що залежно від ступеня синдрому мальабсорбції, у дітей раннього віку має місце синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці за умов колонізації її проксимальних відділів значною кількістю ендогенних симбіотичних бактерій ($>10^5$ /мл

колонієутворюючих одиниць), які знаходяться лише в межах тонкої кишки (стор.83). Якими методами Ви верифікували синдром надлишкового бактеріального росту у Ваших пацієнтів?

2. На основі проведеного Вами клініко-параклінічного обстеження було виявлено прожилки крові у калових масах, які зустрічались в 20% дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю (стор. 81). Чим Ви можете обґрунтувати їх походження?

Висока актуальність обраної теми, ступінь наукової новизни, практичне значення, достатній об'єм проведених досліджень, методичний рівень дисертаційної роботи Радущинської Тетяни Юріївни «Оптимізація діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку» відповідають вимогам пункту 11 «Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року, №567 та паспорту спеціальності 14.01.10 – педіатрія ДАК України щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри педіатричної

гастроентерології і нутріціології

Харківської медичної

академії післядипломної освіти

доктор медичних наук, професор

О. Ю. Белоусова

