

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

РАДУШИНСЬКОЇ ТЕТЯНИ ЮРІЇВНИ

«Оптимізація діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальною проблемою сучасної педіатрії є зростання числа гастроентерологічних захворювань у дітей. Сьогодні не викликає сумнівів факт, що кишечник не тільки виконує травну функцію, це ще важливий імунний орган. Клітини слизової оболонки кишечника беруть участь у процесах формування харчової толерантності, запобігаючи розвитку патологічних імунних реакцій до компонентів їжі. Порушення процесів порожнинного і пристінкового травлення у кишечнику призводять до дестабілізації обмінних процесів, формування нутритивної недостатності, полідефіцитних станів, харчової непереносимості. Згідно з повідомленнями ВООЗ, поширеність хронічної діареї у світі становить від 3 до 20%. Мальабсорбція, як прояв хронічної діареї, виявляється основною причиною відставання у рості й фізичному розвитку дитини. В свою чергу непереносимість молочного цукру є однією із найбільш поширених причин синдрому мальабсорбції як серед дітей, так і серед дорослих. Найбільшу значимість проблема має для новонароджених та дітей раннього віку, оскільки в цей віковий період молочні продукти становлять значну частину дієти, а на першому році життя є основним продуктом харчування. Лактазна недостатність (ЛН) – це найбільш часта форма порушення метаболізму лактази, яка зустрічається майже у 4 млрд. людей в усьому світі. Частіше лікарі стикаються із транзиторною і вторинною лактазною недостатністю. Вираженість клінічної симптоматики при ЛН у дітей широко варіює, що обумовлено: різним рівнем зниження активності ферменту, видовим складом біоценозу кишечника, індивідуальними особливостями

чутливості кишечника, кількістю лактози, що надходить із їжею. Враховуючи, що повне виключення лактози з харчування порушує формування біоценозу товстої кишки, тривале застосування лікувальних низько- або безлактозних сумішей у дітей при штучному вигодовуванні може негативно вплинути на фізичне здоров'я дитини, в тому числі на її психомоторний розвиток. Саме тому, дисертаційна робота Радушинської Тетяни Юрїївни, метою якої є підвищення ефективності діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазою 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 є актуальною та своєчасною.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М.Лук'янової Національної АМН України» «Вивчити патогенетичні механізми формування гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку при харчовій непереносимості та розробити методи їх аліментарної корекції», № державної реєстрації 01.14.U003087.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Вірогідність основних наукових положень і висновків ґрунтується на обстеженні 85 дітей віком від 1,5 місяців до трьох років життя із хронічною діареєю неалергічного походження. Групу контролю склали 30 практично здорових дітей відповідного віку.

Наукова новизна роботи визначається оптимізацією діагностичних та лікувально-дієтичних заходів для дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазою недостатністю, що дозволило дисертанту удосконалити алгоритм діагностики та підвищити ефективність лікування даної категорії хворих.

Вперше за допомогою проведення дихального водневого тесту у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазою недостатністю, встановлені кількісні параметри лактозозалежного надмірного бактеріального

росту у тонкому кишечнику в залежності від важкості перебігу захворювання та контролю за ефективністю терапії.

Автором виявлені імунологічні та морфологічні маркери алергічного запалення слизової оболонки кишечника, характерні для дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазою недостатністю.

Дисертантом, на основі встановлених змін, обґрунтований комплексний підхід до терапевтично-дієтичних заходів, що дозволило підвищити ефективність медичного спостереження за хворими дітьми.

Практична значимість роботи полягає у запропонованому автором диференційованому підході до терапії хронічної діареї, обумовленої лактазою недостатністю у дітей раннього віку, за рахунок застосування замісної терапії, кисломолочних сумішей та мультипробіотичного комплексу.

Не менш вагомим для практики лікаря-педіатра є рекомендований дисертантом дихальний водневий тест, який дозволяє кількісно характеризувати параметри лактозозалежного надмірного бактеріального росту в тонкому кишечнику дітей раннього віку з хронічною діареєю. Результати дослідження впроваджено в роботу дитячих лікувально-профілактичних закладів м. Києва (ТОВ «Ісіда-INF», дитяча клінічна лікарня №5, комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2 Святошинського району), КЗОЗ «Харківська міська дитяча поліклініка №2. Матеріали дисертації також відображені в методичних рекомендаціях.

Оцінка змісту роботи та її завершеності. Дисертаційна робота побудована традиційно, вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що включає 232 джерела. Текст дисертації ілюстровано 21 таблицею та 20 рисунками.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням сучасних іноземних та вітчизняних джерел, проте в

бібліографії зустрічаються посилання з глибиною пошуку більше 10-12 років. В даному розділі дисертантом викладено сучасний погляд на етіопатогенетичні особливості розвитку хронічної діареї у дітей раннього віку. Особливої уваги на сьогоднішній день заслуговує концепція порушення всмоктування вуглеводів, функціональної незрілості кишечника у дітей раннього віку, стану інтестинальної мікрофлори та розвитку синдрому мальабсорбції. Багатьма науковими дослідженнями доведено, що порушення всмоктування вуглеводів, а саме лактози, є однією з основних причин розвитку хронічної діареї у дітей раннього віку, що обумовлено переважно молочним типом харчування.

В огляді літератури дисертант також детально висвітлює сучасні підходи до діагностики порушень всмоктування лактози у дітей раннього віку, акцентуючи увагу на постійно зростаючому арсеналі діагностичних методик, які не дозволяють підвищити інформативність досліджень, що обумовлює необхідність пошуку нових стандартизованих шляхів вирішення даної проблеми.

В даному розділі автор показав глибоке розуміння методів діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку та висвітлив проблему неефективності сучасних лікувально-профілактичних заходів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант наводить відомості про загальну кількість обстежених хворих, сучасні критерії верифікації хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку, характеризує застосовані при обстеженні хворих основні клініко-лабораторні, інструментальні, морфологічні та імунологічні методи обстеження. Особливої уваги заслуговують методи оцінки стану слизової оболонки кишечника у дітей, проведені за допомогою морфологічного та імуногістохімічного дослідження. Для статистичної обробки результатів використані сучасні статистичні пакети. Застосовані методи параметричної та непараметричної статистики. На нашу думку, для більш об'єктивної оцінки взаємозалежностей параметрів, які досліджувались, доцільно було використати метод кореляційного аналізу. На наш погляд, даний розділ варто було б дещо

розширити, доповнивши його більш детальною інформацією щодо характеристики терапевтичних схем, які застосовувались у дітей, що отримували стандартне протокольне лікування та модифіковану терапію з використанням лікувально-дієтичних заходів корекції.

У третьому розділі «Структура та клініко-параклінічна характеристика перебігу хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку» проаналізовані вікові, статеві та нозологічні особливості груп обстежених дітей. У даному розділі дисертант детально висвітлює етіологічну структуру хронічних діарей у дітей раннього віку. На наш погляд, більш детально необхідно зупинитись на особливостях перенесеного гастроентериту у хворих другої групи (тривалість, етіологія, тяжкість, прийом антибактеріальної терапії і т.і.). Особливої уваги також заслуговують дослідження факторів ризику виникнення хронічної діареї на тлі лактазної недостатності. Причому, у даної категорії дітей частіше клінічний перебіг характеризувався переважно диспептичним синдромом. Отримані результати дослідження в черговий раз підтверджують провідну роль підвищеної проникливості кишкової стінки у формуванні хронічної діареї, а саме основних клініко-лабораторних синдромів: прожилки крові у випорожненнях, порушення мікробіоценозу та зниження рН калу.

Позитивним здобутком даного розділу є аналіз нозологічних форм супутніх захворювань у дітей раннього віку з хронічною діареєю. Автор окремо акцентує увагу на тому факті, що у дітей з лактазною недостатністю частіше діагностуються зміни мікрофлори при дисбактеріозі кишечника та моторні розлади у вигляді гастрозофагеального рефлюксу та гастрозофагеальної рефлюксної хвороби.

Недоліком даного розділу, на наш погляд, є відсутність інтерпретації клініко-лабораторних показників залежно від віку дітей та тяжкості перебігу захворювання.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження «Діагностика лактазної недостатності у дітей раннього віку за даними дихального водневого тесту»

присвячений вивченню дихального водневого тесту в якості діагностичного методу ідентифікації непереносимості лактози, надмірного бактеріального росту та оцінки часу ороцекального транзиту у дітей з хронічною діареєю. Результати даних досліджень наглядно демонструють, що лактазну недостатність діагностовано у 85% дітей першої групи і поєднання лактозо залежного надмірного бактеріального росту і ЛН у 15% дітей першої групи. У 53% пацієнтів другої групи було встановлено лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст без ознак мальабсорбції лактози. Вищенаведені дані свідчать про високу інформативність дихального водневого тесту з навантаженням лактозою у дітей раннього віку з хронічною діареєю в якості скринінгового діагностичного дослідження. В даному розділі автор, досліджуючи кореляційний зв'язок результатів дихального водневого тесту з поліморфізмом гену LCT, не виявив залежності між наявністю генотипу C/C-13910 та показниками даного тесту.

Цікавим доповненням даного розділу, на нашу думку, стало б визначення кореляційних зв'язків між параметрами дихального водневого тесту та імунологічними і імуногістохімічними показниками. Отримані результати мають безумовно наукову цінність та наглядно показують, що за результатами дихального водневого тесту лактозозалежний надмірний бактеріальний ріст діагностований у 25,9% дітей з мальабсорбцією лактози.

У п'ятому розділі власних досліджень автор проводить визначення цитокінового статусу у дітей раннього віку з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю. Згідно отриманих результатів пацієнти з лактазною недостатністю мали негативні зміни в цитокіновому профілі крові порівняно зі здоровими дітьми, причому, найбільш виражені прояви спостерігалися у дітей з максимальним показником концентрації водню в видихуваному повітрі. Зміни рівня TNF- α та інтерлейкіну-5 мали досить різнонаправлений характер у дітей з хронічною діареєю на тлі лактазної недостатності, що дозволило дисертанту зробити висновок, що надлишок лактози та важкі дисбіотичні порушення можуть стимулювати продукцію прозапальних цитокінів та розвиток запальних

змін в слизовій оболонці кишечника. Автор рекомендує використати дані показники в якості одного з маркерів активності запального процесу та як критерій диференційної діагностики запальних захворювань кишечника та харчової алергії. Так, згідно отриманих даних, значення показника концентрації еозинофільного катіонного білка корелює з тяжкістю хронічної діареї і може розцінюватись, як типовий маркер вираженого еозинофільного запального процесу в кишечнику.

Таким чином, визначення цитокинового статусу у дітей з хронічними діареями є важливим маркером активності запального процесу та обумовлює необхідність проведення корекції виявленого імунного дисбалансу для запобігання індукції запальних захворювань кишечника та харчової алергії, що підтримують хронічне запалення.

Шостий розділ власних досліджень здобувач присвячує морфологічним, гістологічним та імуногістохімічним змінам слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у дітей з хронічною діареєю, обумовленою лактазною недостатністю. Суть даного розділу полягає у проведенні ендоскопічного дослідження з наступним морфологічним вивченням біоптатів, де були виявлені неспецифічні запальні зміни в слизовій оболонці, які вказують на активацію реакцій по Th-2 типу.

Дисертант обґрунтовано інтерпретує отримані результати, наводить в якості прикладів мікрофотографії біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки дітей з лактазною недостатністю. Важко переоцінити діагностичне і наукове значення даного розділу, адже морфологічне і імуногістохімічне дослідження залишається «золотим» стандартом діагностики захворювань не тільки кишечника, а й всього травного тракту.

Бажаним доповненням даного розділу, на наш погляд, стали б наведені автором клінічні приклади із історій обстежених пацієнтів з хронічною діареєю, які б дали можливість більш наглядно продемонструвати клінічну направленість роботи.

В розділі «Оптимізація корекції лактазної недостатності у дітей раннього віку з хронічною діареєю» автор наводить дані щодо розподілу дітей залежно від виду вигодовування, при цьому, замісну ферментотерапію отримували всі діти на грудному вигодовуванні, а діти, що перебували на штучному вигодовуванні отримували безлактозну суміш, яку при стабілізації клінічних проявів заміняли на кисломолочну. Результати дослідження показали, що у дітей раннього віку з хронічною діареєю на фоні застосування удосконаленого лікувально-дієтичного комплексу відмічались не тільки позитивна динаміка основних клінічних симптомів захворювання, але й нормалізація кількісних показників дихального водневого тесту. Використання мультипробіотичного препарату у дітей з високою концентрацією водню в видихуваному повітрі продемонструвало клінічну ефективність терапії, що підтверджує позитивний вплив розробленого терапевтичного комплексу на основні ланки патогенезу лактазною недостатності у дітей раннього віку. Серед недоліків даного розділу, на наш погляд, є недостатня інформація про лікарські засоби базисної терапії, яку отримували діти з супутніми захворюваннями травного тракту.

У восьмому розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант проводить глибокий аналіз власних досліджень та теоретично обґрунтовує діагностичний підхід до своєчасної діагностики та лікування хронічної діареї у дітей раннього віку. На наш погляд, автору не слід детально повторювати вище викладені результати, які представлені в попередніх розділах, а більше уваги приділити критичному, полемічному осмисленню взаємовідношень результатів власних досліджень в порівнянні з даними інших авторів, викладених у наукових джерелах.

Всі розділи викладені логічно, конкретно, узгоджуються з поставленими завданнями, супроводжуються осмисленим аналізом.

Висновки та практичні рекомендації сформульовані грамотно та відповідають отриманим під час дисертаційного дослідження результатам.

За темою дисертації опубліковано 5 статей у провідних наукових фахових виданнях України.

Недоліки, зауваження і побажання. Принципових зауважень до мети, поставлених завдань, підходів до їх реалізації, змісту та інтерпретації досліджень, проведених у рецензованій дисертаційній роботі, немає. Відмічені вище зауваження не мають принципового характеру і не знижують цінності даного дослідження, отриманих результатів та зроблених автором узагальнень.

У процесі ознайомлення із дисертаційною роботою виникло ряд запитань:

1. В своєму дослідженні Ви рекомендуєте використовувати дихальний водневий тест для діагностики лактазної недостатності. Чи можна застосовувати даний метод для діагностики транзиторної лактазної недостатності та мальдигестії лактози? Чи були в Вашому дослідженні хибнопозитивні результати дихального водневого тесту?

2. За рахунок яких механізмів реалізується позитивний вплив комплексної терапії з включенням мультипробіотичного комплексу на результати дихального водневого тесту у обстежених дітей з лактазною недостатністю?

3. Ефективність запропонованого алгоритму спостереження оцінювалася Вами через 10-14 днів. Як довго в анамнезі тривали виявлені позитивні зміни, чи виникала необхідність в подальшій корекції?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Радущинської Тетяни Юріївни «Оптимізація діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія, представляє собою закінчене наукове дослідження, яке пропонує нове вирішення актуальної наукової та практичної задачі сучасної педіатрії – підвищення ефективності діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку. Робота відповідає

вимогам п.11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10-«Педіатрія».

Завідуюча кафедрою педіатрії №2

Української медичної стоматологічної академії,
доктор медичних наук, професор



Крючко Т.О.

Підпис доктора медичних наук, професора Т.О.Крючко, засвідчую.

Вчений секретар

доцент



В.Л. ФІЛАТОВА

