«УТВЕРЖДАЮ»
проректор по научной работе
ГБОУ ВПО «Московский государственный
медицинский стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат исторических наук
Е.А. Вольская
«27» апреля 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Бушуевой Татьяны Владимировны **«Диетотерапия при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу»**,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.08 - «Педиатрия» и 14.01.11. – «Нервные болезни».

Актуальность темы

В последние годы наследственная патология обмена веществ (НБО) привлекает к себе все большее внимание. Расширение диагностических возможностей для выявления и подтверждения метаболических нарушений современными биохимическими и молекулярно-генетическими методами, а также наличие медикаментозных и диетологических методов их коррекции позволили включить НБО в программу неонатального скрининга (НС) для осуществления ранней диагностики нарушений на доклинической стадии.

Основным, а порой единственным методом лечения НБО является диетотерапия.

В Российской Федерации проводится НС на два заболевания, относящихся к НБО: фенилкетонурия (ФКУ) и галактоземия 1 типа.

Медицинской и социальное значение ФКУ связано с тем, что в первые месяцы жизни ребенка специфические симптомы заболевания, как правило, отсутствуют, а впоследствии при отсутствии лечения клинические признаки выражаются задержкой психомоторного развития, появлением судорог, нарушением поведения, что может привести к тяжелой инвалидизации.

Галактоземия тип I проявляется полироганной недостаточностью, энцефалопатией, коагулопатией, которые развиваются стремтельно на фоне вскармливания ребенка грудным молоком или молочной смесью и становятся причиной летального исхода в периоде новорожденности.

Несвоевременное назначение лечебного питания (специализированных продуктов) и/или неправильный их выбор снижает эффективность лечения, отрицательно влияет на состояние нутритивного статуса, когнитивное и моторное развитие, качество жизни больных детей.

Пациенты с НБО (ФКУ и галактоземией) вынуждены длительно использовать в своей диете продукты лечебного питания со специально заданным химическим составом, что может также негативно отражаться на их физическом и нервно-психическом развитии в случаях применения продуктов, не соответствующих возрасту больного, снижения метаболического контроля, неудовлетворительной комплаентности или проблем с обеспечением лечебным питанием.

Отдаленные результаты лечения показывают, что у больных ФКУ и галактоземией старшего возраста имеются нарушения нутритивного статуса, отклонения в нервно-психической сфере, выявляются различные алиментарно-зависимые состояния, связанные с дефицитом основных и эссенциальных макро- и микронутриентов.

Таким образом, ранняя диагностика ФКУ и галактоземии (НБО, выявляемые посредством неонатального скрининга), необходимость незамедлительного назначения диетического лечения, особенно при галактоземии, оценка адекватности проводимой диетотерапии, ее отдаленных результатов являются одной из важнейших проблем педиатрической службы, подтверждают важное значение разработки отечественных специализированных продуктов для указанной патологии и обеспечивают актуальность исследования Бушуевой Т.В.

Научная новизна работы

Проведено уникальное для педиатрии и детской неврологии длительное комплексное проспективно-ретроспективное исследование антропометрических, биохимических и иммунологических показателей у больных с классической фенилкетонурии и галактоземией I типа на фоне элиминационной диетотерапии.

Доказано, что при поздно установленном диагнозе у больных с фенилкетонурией и соответственно позднем начале лечения имеются такие нарушения физического развития как избыточная масса тела и ожирение (выявлены у 14% пациентов), недостаточная масса тела и низкорослость - у 13% и 10% детей. При поздней диагностике у 65% пациентов отмечена задержка психомоторного развития, а в 3% случаев - регресс ранее приобретенных моторных навыков.

Установлено, что применение специализированных продуктов без фенилаланина, имеющих скор незаменимых аминокислот (лизина, треонина, изолейцина, лейцина, валина, метионина, триптофана, тирозина) менее 95% приводит к снижению их содержания в крови и повышению уровня фенилаланина, что указывает на конкурентные отношения названных аминокислот и фенилаланина при проникновении в кровеносное русло.

Для больных ФКУ различного возраста впервые в России разработаны современные отечественные специализированные продукты повышенной

биологической ценности, обогащенные длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, олигосахаридами, эссенциальными микронутриентами, а также созданы новые низкобелковые и безбелковые продукты, позволяющие расширить ассортимент гипофенилаланиновой диеты и повысить ее энергетическую ценность.

Доказана их хорошая переносимость, высокая клиническая эффективность в отношении физического и нервно-психического развития больных.

Выявлено, что дифференцированный подход к назначению диетотерапии с учетом уровня галактозы крови, выраженности цитолиза, тяжести течения заболевания позволяет сохранить грудное вскармливание при легких клинических вариантах галактоземии, ограниченно использовать его при среднетяжелых формах и полностью исключить при тяжелом течении галактоземии. Однако на фоне строгой безлактозной/безгалактозной диеты уровень общей галактозы остается повышенным относительно здоровых детей за счет её эндогенного синтеза.

Доказана высокая клиническая эффективность и безопасность при использовании у больных галактоземией I типа разработанной в процессе исследования отечественной безлактозной смеси, обогащенной длинноцепочечными жирными кислотами.

Необходимо отметить фрагменты работы, посвященные особенностям иммунной системы у больных ФКУ и галактоземией в возрастном аспекте и в условиях метаболической декомпенсации. Подобные исследования проводятся впервые в клинической практике.

Изменения иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови и их внутриклеточной активности еще раз подтверждают необходимость оптимального диетического лечения в течение всей жизни больного с учетом его индивидуальных особенностей.

Практическая значимость работы

В ходе исследования определены биологическая ценность используемых в настоящее время специализированных продуктов на основе аминокислот без фенилаланина, формулирована современная медико-биологическая концепция оптимизации диетотерапии при фенилкетонурии, обоснован химический состав отечественных продуктов повышенной биологической и пищевой ценности.

Важным этапом исследования является оценка эффективности и безопасности разработанных специализированных продуктов повышенной биологической ценности для больных ФКУ и галактоземией, а также разработка алгоритма назначения диетического лечения и дифференцированного выбора специализированного продукта для больных галактоземией с различной тяжестью течения.

Достоверность полученных результатов

Работа написана по общепринятому плану на 348 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 8-ми глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 49 отечественных и 239 иностранных иточников. Диссертация иллюстрирована 120 таблицами и 95 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы содержит современные представления об этиологии и патогенезе наследственных болезней обмена веществ, выявляемых в России по неонатальному скринингу, основных направлениях исследований в области терапии и оценки результатов лечения. В главе материалы и методы исследования дана четкая характеристика обследованных пациентов и принцип их распределения на группы, представлены основные направления и методы исследования. Анализ полученных результатов проведен корректно, с

использованием современных методов статистической обработки, сформулированные основные положения диссертации не вызывают возражений. Выводы логично вытекают из полученных результатов. Завершают диссертацию рекомендации для практических врачей.

Работа выполнена в клинических и лабораторных подразделениях ФГЬУ НЦЗД МЗ РФ. Обследовано 370 пациентов с наследственной патологией обмена веществ, относящейся к группе редких заболеваний: 269 больных с ФКУ и 101 ребенок с галактоземией I типа.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах работы: непосредственном ведении больных, сборе первичного материала, назначении лечебного питания и разработке новых специализированных продуктов, обработке и интерпритации данных, в подготовке публикаций по выполненным исследованиям.

Достоверность работы обеспечивается достаточным количеством клинических исследований, адекватной статистической обработкой полученных данных.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, основные положения которой отражены в 43 публикациях, включая 19 статьей, опубликованных в рецензируемых ВАК РФ журналах.

Результаты исследования успешно внедрены в практическую деятельность клинических отделений ФГАУ «НЦЗД» МЗ РФ, в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России.

Фрагменты материалов диссертации докладывались и обсуждались в виде устных и постерных докладов на крупных российских и международных научно- практических конференциях, Съездах педиатров и медицинских генетиков, форумах по редким болезням, Конгрессах педиатров России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособий для практических врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров, неврологов, генетиков.

Заключение

Диссертационная работа Бушуевой Татьяны Владимировны «Диетотерапия при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу», выполненная при консультировании д.м.н. профессора Т.Э. Боровик и д.м.н., профессора Л.М. Кузенковой является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для педиатрии и детской неврологии проблемы по научному обоснованию необходимости оптимизации диетического лечения больных с наследственными нарушениями аминокислотного и углеводного обмена, выявляемых по неонатальному скринингу, за счет разработки и включения в состав патогенетической диетотерапии новых отечественных специализированных продуктов повышенной биологической и пищевой ценности.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем, работа полностью соответствует квалификационным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Бушуева Татьяна Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора

медицинских наук по специальностям 14.01.08 - «Педиатрия» и 14.01.11. – «Нервные болезни».

Отзыв на диссертацию Бушуевой Т.В. «Диетотерапия при наследственной патологии обмена веществ, выявляемой по неонатальному скринингу» обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры педиатрии и кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации протокол №28 от 25 апреля 2016г.

Заведующая кафедрой педиатрии лечебного факультета
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ
Ольга Витальевна Зайцева

Заведующий кафедрой нервных болезней лечебного факультета
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ
Игорь Дмитриевич Стулин

127473, г. Москва, Делегатская 20, стр.1
Телефон: 8 (495) 609-67-00
E-mail: msmsu@ msmsu.ru

Подписи д.м.н. профессора О.В.Зайцевой и д.м.н. профессора И.Д.Стулина заверяю:
Ученый секретарь ГБОУ ВПО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
д.м.н. профессор заслуженный врач РФ
Юрий Александрович Васюк