

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента Белых Натальи Анатольевны на диссертационную работу Гончаровой Татьяны Александровны на тему: «Состояние и коррекция энергометаболических нарушений при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС», выполненной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия

Актуальность научного исследования. Несмотря на то, что в современной медицинской литературе представлено достаточно результатов научных исследований, посвященных изучению особенностей состояния здоровья у детей в различные возрастные периоды, при разных патологических состояниях, вопрос инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания остается актуальным. На сегодняшний день данная патология остается одной из ведущих причин смерти детей как в возрасте до 5 лет, так и в структуре младенческой смертности. Среди инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания по-прежнему особое место занимает пневмония, ввиду высокого риска осложнений и неблагоприятного прогноза. Поэтому изучение вопросов ранней диагностики, особенностей патогенетических механизмов тяжелого течения у детей с отягощенным преморбидным фоном представляет важную медико-социальную проблему.

В развитии внегоспитальной пневмонии существенную роль играют иммунные нарушения, расстройства системы гемостаза, дисбаланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, повреждения эндотелиоцитов, тканевой гипоксии, социально-бытовые факторы и т.д. В последние годы особое внимание уделяется изучению вопросов

энергометаболических нарушений детского организма, обусловленных острыми заболеваниями и сопутствующей хронической патологией.

Одним из органов-мишеней, где при внегоспитальной пневмонии может реализоваться энергометаболическая недостаточность, является сердечно-сосудистая система, прежде всего, миокард. Изучение характера энергометаболических нарушений, зарегистрированных по данным морфофункциональных изменений миокарда при пневмонии, которая закономерно сопровождается гипоксией, является задачей, позволяющей дифференцированно подходить к назначению корригирующей медикаментозной терапии. Изучение особенностей энергометаболического обеспечения миокарда и возможностей его своевременной коррекции являются основой для предупреждения формирования осложнений и прогрессирования тяжести течения заболевания, улучшения исходов заболевания.

Безусловный научно-практический интерес представляют подобные исследования и у детей дошкольного и раннего возраста, страдающих перинатальным поражением ЦНС, при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания.

Исследование Гончаровой Т.А. ставит **цель:** Повышение эффективности диагностики и лечения внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и острого бронхита у детей на основании изучения особенностей энергометаболических нарушений и их коррекции с использованием препарата энерготропного действия.

Задачи исследования сформулированы конкретно и соответствуют цели работы. В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн исследования.

Научная новизна проведенного исследования заключается в том, что впервые у детей с внегоспитальной пневмонией на фоне перинатального

поражения ЦНС изучено содержание нейрон-специфической эналазы, в качестве маркера повреждения мозговой ткани. Впервые определены частота регистрации и степень нарушения показателей, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации (по данным уровня среднемолекулярных пептидов, пирувата и молочной кислоты) в зависимости от тяжести течения внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста с сопутствующими проявлениями перинатального поражения ЦНС. Впервые установлены уровни показателей карнитина, лактата, пирувата и их соотношение, отражающих состояние энергометаболического обмена при неосложнённом и осложнённом течении у детей раннего возраста с проявлениями перинатального поражения ЦНС. Впервые установлена активность лактатдегидрогеназы, одного из клеточных ферментов участвующих в гликолитическом процессе при неосложнённом и осложнённом течении внегоспитальной пневмонии у детей на фоне перинатального поражения ЦНС и определена ранговая диагностическая значимость показателей среднемолекулярных пептидов, карнитина, лактата, пирувата и активности ЛДГ в зависимости от тяжести течения внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста, протекающей на фоне перинатального поражения ЦНС. Впервые обоснована целесообразность коррекции энергометаболических нарушений миокарда при осложнённом и неосложнённом течении внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста на фоне перинатального поражения ЦНС. Впервые доказана взаимосвязь между показателями эндогенной интоксикации, концентрацией карнитина, пирувата, лактата, активности ЛДГ и особенностями клинико-инструментальных характеристик, отражающих морфо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от тяжести течения внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста на фоне перинатального поражения ЦНС. На основании изучения состояния эндогенной интоксикации, показателей карнитина, лактата, пирувата, ферментативной активности ЛДГ и оценки функциональной способности

сердечно-сосудистой системы впервые выполнен сравнительный анализ эффективности коррекции энергометаболической недостаточности у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС в зависимости от тяжести течения внегоспитальной пневмонии.

Практическое значение полученных результатов имеет значение для обоснования необходимости коррекции энергометаболических нарушений при неосложнённом и осложнённом течении внегоспитальной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС на основании морфофункциональных расстройств сердечно-сосудистой системы. С целью ранней диагностики энергометаболической недостаточности и определения показаний для ее коррекции у детей с неосложнённой и осложнённой внегоспитальной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС предложено использовать показатели содержания общего карнитина, лактата, пирувата и активности митохондриального фермента лактатдегидрогеназы в качестве высокоинформативных диагностических критериев. Изучение уровня активности митохондриального фермента лимфоцитов периферической крови ЛДГ с параллельным оцениванием функциональной состоятельности сердечно-сосудистой системы целесообразно использовать для прогнозирования течения внегоспитальной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС и своевременной коррекции выявленных нарушений. Автором разработан и предложен способ индивидуальной коррекции энергометаболической недостаточности, закономерно обнаруживаемой при внегоспитальной пневмонии, у детей с перинатальным поражением ЦНС путём назначения препарата, обладающего энергометаболическим действием. Результаты научно-практического исследования внедрены в работу детских инфекционных и пульмонологических отделений ряда детских больниц.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и практических рекомендаций, полнота их освещения в опубликованных трудах. Исследование выполнено на достаточном объеме клинических исследований, использованы современные высокоинформативные клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы, что позволило получить данные для формирования обоснованных выводов. Выполненное исследование характеризуется как когортное, проспективное, контролируемое с элементами ретроспективного анализа. Формирование групп и подгрупп с целью оценки эффективности лечения проводилось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

Для проведения исследования автором предпринято поэтапное, последовательное использование общенаучных и специальных методов исследования. На первом были обследованы 831 ребенок, в дальнейшем проведено углубленное обследование 87 детей с осложнённым и неосложненным течением внебольничной пневмонии на фоне перинатального поражения ЦНС, а также группа детей с острым бронхитом. Работа выполнена в соответствии с поставленными целью и задачами исследования, для достижения и решения которых, наряду с общеклиническими, использованы современные, высокоинформативные лабораторные, в частности, биохимические, а также инструментальные и статистические методы исследования.

Для проведения лечебных и реабилитационных мероприятий использовались разрешенные к применению у детей методики.

Достоверность результатов исследования подтверждена математической обработкой данных, проведенной методом вариационной статистики с использованием стандартных методов Microsoft Excel 2010. Использованные статистические методы и критерии являются обоснованными, соответствуют современным подходам к проведению статистической обработки данных. В каждом случае указаны абсолютные и относительные величины, достигнутый уровень статистической значимости.

Использованные методики являются общепринятыми, адекватными к поставленным задачам, отражают современный уровень исследований.

Полученные диссертантом результаты изложены в 19 публикациях, в т.ч. 10 статьях в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Донецкой Народной Республики и Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени.

Анализ структуры и содержания диссертационной работы.

Диссертация изложена на русском языке на 375 страницах печатного текста (основной объем – 330 страниц). Состоит из введения, обзора литературы, раздела материалы и методы исследования, пяти разделов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 328 источников, в т.ч. 205 – кириллицей, 123 – латиницей. Работа иллюстрирована 13 рисунками и 24 таблицами.

Вступление раскрывает сущность научной проблемы, цель и задачи, новизну, значение работы для науки и практики, личный вклад соискателя, апробацию результатов и внедрения разработанных методик в практику.

В обзоре литературы представлена современная информация о распространенности внегоспитальной пневмонии, ее роли в структуре общей заболеваемости детского населения и смертности, современных данных о морфо-функциональных изменениях при данной патологии как в органах дыхания, так и системных поражениях. Отражена роль перинатального поражения ЦНС в течении инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Подробно описано состояние энергометаболического статуса и антиоксидантной защиты респираторной системы у детей в норме и при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, а также современные возможности их медикаментозной коррекции.

Раздел состоит из четырех подразделов и базируется на изучении достаточного количества литературных источников. На современном уровне обобщены сведения, касающиеся вопросов определения понятия здоровья, его дефиниций, критериев, компонентов, проведен анализ литературных источников, освещающих вопросы влияния различных видов вскармливания на физическое и психомоторное развитие детей, состояние их здоровья. Однако обращает внимание чрезмерный объем литературного обзора в структуре основного объема диссертации – 46% (153 из 330 страниц).

В разделе **«Материалы и методы исследования»** детально изложен дизайн исследования, обосновано применение конкретных методик исследования, описаны примененные методы статистической обработки полученных результатов. Однако этапы исследования и структуру обследованных групп целесообразно было бы представить в виде схемы для удобства восприятия и указать гендерный состав обследованных детей в каждой подгруппе. Не представлены источник классификаций, как возрастной периодизации обследуемого контингента, так и ранжирования степеней тяжести отдельных нозологических форм (например, тяжести аритмии, анемии и т.д.), а также лабораторных и биохимических изменений. Не указаны день заболевания и условия забора материала для исследования, условия хранения и доставки в лабораторию для исследования.

В **третьем разделе** проанализированы характеристика перинатального анамнеза, неврологического статуса и активность маркера повреждения мозговой ткани нейроспецифической энолазы (NSE) при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста на фоне перинатального поражения ЦНС и у детей с острым бронхитом. При этом не отражаются гендерные или возрастные отличия данного показателя. Нет данных о величине данного показателя у детей с ПП ЦНС, родившихся недоношенными и перенесшими ВУИ вирусной или бактериальной этиологии. Хотелось бы услышать от диссертанта ответ на этот вопрос в ходе предстоящей дискуссии.

В четвертом разделе приведены результаты исследования маркеров эндогенной интоксикации у детей первых лет жизни с перинатальным поражением ЦНС при неосложненном и осложненном течении внебольничной пневмонии и при остром бронхите. Сделан вывод о наличии прямой корреляционной связи уровня показателей эндогенной интоксикации от тяжести воспалительного процесса. Однако хотелось бы услышать от автора: отмечались ли изменения маркеров эндогенной интоксикации в зависимости от возраста, пола, наличия другой сопутствующей патологии.

Пятый раздел посвящен анализу особенностей состояния сердечно-сосудистой системы при внебольничной пневмонии у детей раннего возраста и при остром бронхите на фоне ГП ЦНС.

В шестом разделе проведен анализ и оценка характера и частоты встречаемости энергOMETаболических нарушений при неосложненной и осложненной внегоспитальной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС. Автором доказано наличие нарушений митохондриального транспорта в виде снижения содержания общего карнитина в крови у детей с перинатальным повреждением ЦНС вне зависимости от тяжести течения внебольничной пневмонии. Проведенная автором оценка функционального состояния метаболического звена клеточного энергетического обмена доказала повышение показателя лактата и пирувата у всех пациентов с внегоспитальной пневмонией на фоне ГП ЦНС, при этом высокие значения показателей наблюдались в случаях развития деструктивных форм пневмонии.

В седьмом разделе дана оценка эффективности метода коррекции энергOMETаболических нарушений миокарда у детей с неосложненной и осложненной внебольничной пневмонией, протекающей на фоне ГП ЦНС. Автором сделан вывод о целесообразности применения препарата левокарнитин в комплексе терапии ввиду его высокой эффективности как

при неосложненном, так и при осложненном течении внегоспитальной пневмонии путем индивидуального подбора курсовой дозы. Однако на наш взгляд описание схемы лечения детей сравниваемых групп, как и описание самого препарата, следовало бы изложить во 2 разделе.

В восьмом разделе диссертантом проведен систематизированный анализ всех полученных данных, обоснованы выводы.

Выводы соответствуют поставленным задачам, достаточно обоснованы и логично завершают диссертационную работу.

Практические рекомендации имеют прикладной характер, основательны и конкретны.

Ряд замечаний по работе исправлены в ходе рецензирования работы, имеющиеся замечания по оформлению диссертационной работы не умаляют значимость научного исследования.

В процессе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Имелись ли различия в уровне нейронспецифической энолазы у детей с ГП ЦНС, родившихся недоношенными и перенесшими ВУИ вирусной или бактериальной этиологии?
2. Отмечались ли изменения маркеров эндогенной интоксикации у обследованных детей в зависимости от возраста, пола, наличия другой сопутствующей патологии, а именно анемии, гипотрофии?

Заключение. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Гончаровой Т.А. «Состояние и коррекция энергометаболических нарушений при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС», выполненная по специальности 14.01.08 – Педиатрия, является законченным научным трудом и соответствует требованиям п. 9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 - Педиатрия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (по специальности 14.01.08 – Педиатрия),
доцент

Наталья Анатольевна Белых

Подпись д.м.н., доцента Белых Н.А. заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 Сучков Игорь Александрович

« 15 » января 20 20 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9;
телефон +7 (4912) 971801; e-mail: rzgmu@rzgmu.ru

