

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Ушаковой Римы Асхатовны, доцента кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, на диссертационную работу Музаффарова Шамшода Сабохатилловича на тему: «Состояние некоторых параметров гомеостаза у новорождённых детей при специфических внутриутробных инфекциях», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность темы диссертации.

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении этиологии, совершенствовании методов диагностики и лечения внутриутробных инфекций у новорождённых детей. Перинатальное инфицирование TORCH-ассоциированными возбудителями, в частности вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, хламидиозом, токсоплазмозом, характеризуется полиорганный симптоматикой у младенцев, зачастую у матерей имеется отягощенность акушерского анамнеза, регистрируются нарушения в течении беременности и родов. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности внутриутробные инфекции (ВУИ) занимают второе место после гипоксии и асфиксии в родах, они характеризуются тяжелым течением, нередко с поздним дебютом, при этом неонатологи отмечают динамику нарушений адаптационного периода, протекающего с различными метаболическими расстройствами в организме новорожденных детей. Существующий в настоящее время широкий спектр высокоинформативных методов обследования и лечения позволяет выявить непосредственную причину неблагоприятного течения периода новорождённости, обосновать и назначить адекватный протокол этиотропной и патогенетической терапии. Несомненно, что в процессе динамики тяжести проявлений синдромов регистрируются нарушения и в системе гомеостаза.

Однако, по данным системного анализа международных источников и современных литературных данных, механизмы развития клеточного энергетического кризиса и тканевой гипоксии, которые являются элементами патологических состояний, в том числе и при внутриутробных инфекциях, а также современные возможности нормализации таких нарушений, по-прежнему остаются малоизученными. Когда меняются процессы водно-электролитного и метаболического обмена, ферментно-белковые структуры и гормонально-иммунологическая реактивность, что приводит к серьёзным реологическим, биохимическим и цитохимическим изменениям в составе крови, возникает необходимость детализация происходящих изменений при разных формах тяжести внутриутробных инфекций у новорождённых детей для обоснования коррекции в системе гомеостаза.

Всё вышеизложенное определяет актуальность проведенного исследования, как для педиатрии в целом, так и для неонатологии в частности, а решение задач, способствующих достижению поставленной цели, является важным вкладом в науку и практическую медицину.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационное исследование выполнено на современном научно-методическом уровне. Работа базируется на достаточном количестве клинического материала: диссертантом проведены когортные клинические исследования у 170 новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде, из них 130 наблюдаемых родились от матерей, носителей возбудителей ВУИ. Программа клинических исследований была одобрена этическим комитетом ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Распределение детей в группы проводилось по этиологическому признаку с использованием современных методов идентификации маркёров инфекционных агентов. При

обработке полученных данных были использованы современные методы статистического анализа. Точность результатов исследования определялась репрезентативностью выборки и хорошо продуманной методологией клинического и лабораторно-инструментального разделов работы, корректно подобранными группами сравнения.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния параметров неиммунного гомеостаза у новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением некоторых внутриутробных инфекций.

Хорошо поставленная цель и четыре чётко сформулированные задачи исследования, достаточное количество наблюдений, тщательно проведённый статистический анализ данных позволяют утверждать о достоверности положений, выдвинутых на защиту диссертации, полученных выводов и практической значимости представленных рекомендаций.

Объём и структура диссертационной работы.

Диссертация написана в традиционном стиле, представлена на 167 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», двух глав собственных исследований, обсуждения собственных результатов в сравнении с данными отечественных и зарубежных авторов, выводов, теоретических и практических рекомендаций для специалистов. Список литературы включает 224 источника, из которых 121 русскоязычная и 103 англоязычная литература. Материал диссертации иллюстрирован 22 рисунками и 21 таблицами.

По теме диссертации опубликованы 23 научные статьи и тезисы, в том числе 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации.

Научная новизна исследования.

1. Впервые в Таджикистане проводилось комплексное клинико-лабораторное исследование по изучению состояния здоровья новорожденных детей с врождённой цитомегаловирусной,

герпетической, хламидийной и токсоплазменной инфекциями в раннем и позднем неонатальном периоде.

2. Впервые изучены вопросы дисбаланса водно-электролитного гомеостаза (Na^+ , Ca^+ , K^+ и P^-) как проявление дисфункции дыхательной, кишечной и гематологической систем организма новорожденных детей, развившихся на фоне тяжёлого и очень тяжёлого течения ВУИ. Было установлено, что происходят разнонаправленные сдвиги ионного гомеостаза, как гипернатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия со снижением фосфорного обмена. А по мере нарастания клинических синдромов и степени тяжести инфекции у новорожденных детей, дисбаланс вышеуказанных ионных показателей становится существенно-значимым. Клинически и лабораторно определено, что на фоне клинической манифестации ВУИ у новорожденных детей нарушаются газовые показатели и параметры кислотно-основного равновесия (pH , HCO_3^- , pO_2 , pCO_2). В результате нарушения обменных процессов и дискоординации диффузно-перфузионных механизмов, в организме новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ развивается дисбаланс в газовом и кислотно-основном состоянии (КОС), который выражается снижением парциального давления кислорода, увеличением парциального давления углекислого газа со сдвигом в метаболическом компоненте КОС (pH и HCO_3^-).
3. Наряду с этим установлено, что при клинической и лабораторной манифестации вышеуказанных ВУИ, в сыворотке крови у доношенных и недоношенных новорожденных детей происходит интенсификация процессов свободно радикального окисления липидов малонового диальдегида (МДА), повышение активности ферментных, в частности супероксиддисмутазы (СОД), и неферментных компонентов антиоксидантной защиты (аскорбиновая и сиаловая кислоты),

дисбаланс функционирования вторичных внутриклеточных мессенджеров – цАМФ и цГМФ.

4. На основании полученных данных о нарушении гомеостаза в организме новорожденных при ВУИ, разработана комплексная этиотропная и антиоксидантная коррегирующая терапия с использованием препаратов с антигипоксическим эффектом – цитофлавина и аскорбиновой кислоты у группы детей, страдающих от тяжести внутриутробных инфекций.
5. В процессе исследования была доказана эффективность применения антиоксидантного протокола лечения с включением цитофлавина и аскорбиновой кислоты для коррекции нарушений клеточного метаболизма и устранения энергетического кризиса в организме новорожденных детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ.

Глава 1. Представлен обзор современных аспектов клинико-эпидемиологической картины и изменений в системе гомеостаза у новорожденных детей, рождённых в группе риска перинатального инфицирования ВУИ. Широкая распространённость, высокая медико-социальная значимость и демографически-экономическая важность неонатальных инфекций во всех странах мира, в том числе в Республике Таджикистан, отражают суть изучения данной проблемы. В странах СНГ широко используется термин «внутриутробные инфекции», хотя в странах Европы и американского континента по отношению к инфекциям, передающихся от матерей-носительниц к плоду или новорождённому ребёнку, наряду с термином *congenital infection* (врождённая инфекция) и/или *intrauterine infection* (внутриматочная инфекция) используется понятие TORCH-инфекции. Термин “TORCH-syndrome” не считается основным диагнозом для больного новорожденного ребенка, однако его используют до установления основного возбудителя инфекционного заболевания в периоде новорожденности. Диссертант подчёркивает, что согласно современным исследованиям, инфицирование не всегда приводит к реализации инфекции и

развитию манифестных форм заболевания. Однако, риск развития ВУИ должен рассматриваться с точки зрения пары «мать-ребёнок» и возрастает при отягощенном акушерском анамнезе матери: при неоднократном выкидыше, многочисленных медицинских абортах, наличии эндоцервицита, кольпита, эндометрита, бактериального вагиноза, сальпингоофарита и экстрагенитальной патологии у матери будущего ребёнка. Существенно увеличивается риск при констатации хронической гипоксии плода, недоношенности, синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР), перинатальном поражении ЦНС и патологическом течении интранатального и/или раннего неонатального периода.

Отдельные подглавы посвящены описанию эпидемиологических и клинико-диагностических особенностей при характеристике некоторых нозологий ВУИ, в частности, герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций, хламидиоза и токсоплазмоза, которые были выявлены в практике врача и стали объектом его научного поиска.

Отдельная подглава представляет собой обзор и современное состояние нерешенных проблем в комплексной оценке состояния неиммунного гомеостаза у младенцев. Предметом исследования стали: электролитный баланс и его динамика у новорожденных детей с ВУИ, изменение КОС и состава газов крови, интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменение антиоксидантной защиты (АОЗ), оценка циклических нуклеотидов в сыворотке крови (цАМФ и цГМФ), которые играют немаловажную роль в ходе гормональной регуляции. Исходя из этого, изучение количественного состояния газового, буферного и электролитного баланса в биологических средах новорожденных детей, реализовавших перинатальный контакт в разных формах тяжести от матерей-носителей ВУИ, позволит проводить своевременную коррекцию нарушенных функций систем молодого организма.

Обзор в главе 1 написан хорошим литературным языком, используются ссылки на современные исследования последних 8-10 лет, что

свидетельствует о хорошем знании автором актуальности научного поиска и большой работе, проведённой диссертантом по её анализу.

Глава 2. Представлены материалы и методы клинического исследования, критерии отбора пациентов и контингент обследованных детей и их матерей, лабораторные методики, проведенные на современном оборудовании и тест-системами. Настоящая комплексная научно-исследовательская работа выполнялась в период с 2019 по 2022 годы, было обследовано 170 переносенных, доношенных и поздних недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом выше 34 недель, нуждающихся в проведении лечения в условиях отделения патологии новорожденных. С учётом данных по параметрам шкалы NEOMOD состояние 70 (53,8%) детей было оценено как тяжёлое и 60 (46,2%) – как очень тяжёлое, на основании чего были сформированы первая и вторая группы наблюдения. Контрольную группу составили 40 (23,5%) новорожденных детей, рожденных от матерей с отрицательными результатами лабораторного анализа на TORCH-инфекцию.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Соответствие выборки оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки ($\pm SE$), а также в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3). Парные сравнения по количественным показателям между независимыми группами проводились по U-критерию Манна-Уитни, при сравнениях между зависимыми группами применялся T-критерий Вилкоксона. При множественных сравнениях по количественным показателям между независимыми группами применялся H-критерий Краскела - Уоллиса. Парные сравнения между независимыми группами проводили с помощью критерия χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и критерия Фишера. Оценка корреляционной связи проводилась по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Диссертант представляет и описывает результаты собственных исследований в динамике наблюдения. Дается подробное описание материнских рисков отягощенности акушерского анамнеза. Автор обосновывает основные критерии клинической манифестации и лабораторных показателей как факторов риска реализации ВУИ у наблюдаемых новорожденных детей в паре «мать-ребёнок». Интерпретация лабораторных показателей газов крови и КОС у всех наблюдаемых новорожденных детей имели статистически значимые и достоверные сдвиги, которые были сопоставимы с клиническими проявлениями. В результате проведенного исследования состава газов крови и КОС крови у новорожденных с тяжелым течением ВУИ фиксировали нарушение газообменной функции легких с развитием компенсаторного респираторно-метаболического ацидоза у детей данной группы. Клинические проявления и сдвиги в ионном составе сыворотки крови стали подтверждением развития дисбаланса гомеостаза.

На фоне тяжёлого течения ВУИ в сыворотке крови детей уменьшалось количество цАМФ, и повышалась концентрация цГМФ, что свидетельствовало о наличии дискоординации гормональных нарушений и дисбаланса внутриклеточных протеиновых субстрат. Полученные данные подтверждают также активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с увеличением количества МДА и истощением антиоксидатной защиты организма. Все материалы научного поиска и проведённых исследований представлены диссертантом в виде таблиц и рисунков, сопровождаются текстовыми комментариями.

Глава 4. Посвящена вопросам терапии. Согласно рекомендованным протоколам ведущих зарубежных медицинских учреждений по лечению TORCH-синдрома, при клинической манифестации ВУИ в периоде новорожденности в условиях стационара применялась комплексная этиотропная (противопаразитарная, антибактериальная либо противовирусная), иммунокорректирующая, метаболическая и

симптоматическая терапия. В настоящем исследовании, окислительный стресс и истощение антиоксидантных механизмов в организме новорожденных детей с ВУИ явились основанием для проведения комплексной метаболической и корригирующей терапии у наблюдаемых пациентов. Комбинация антиоксидантной терапии препаратами цитофлавина и аскорбиновой кислоты, наряду с традиционными протоколами лечения, привела к уменьшению оксидативного стресса, устранению гипоксии, ликвидации гиперкапнии и снижению агрессивности продуктов ПОЛ, которые отражались уменьшением количества межзубочного продукта - МДА у новорожденных с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ, что было статистически доказано, а клинически привело к позитивному прогнозу в динамике наблюдения. Данные исследования в диссертационной работе представлены как в виде обоснования тактики лечения, так и в форме таблиц.

Глава 5. Автором научно-практической работы проводится планомерное обсуждение полученных результатов у новорождённых детей с тяжёлым и очень тяжёлым течением ВУИ. Вдумчивый подход к сравнительному анализу наблюдаемых событий с ранее опубликованными материалами других исследователей показывают личное участие и интерес диссертанта к достижению устойчивой клинико-лабораторной ремиссии у своих пациентов и желание аргументированно обосновать избранную лечебно-диагностическую тактику.

Выводы, которые делает диссертант, отражают суть проделанной работы, а научно-обоснованный протокол обследования и методы статистического анализа позволяют с достоверной точностью решить поставленные задачи и достичь цели исследования.

Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Рекомендации по использованию полученных результатов.

Материалы диссертации могут найти широкое применение в работе стационарной педиатрической службы, специализированных перинатальных центров. Основные положения диссертации целесообразно включить в процесс обучения студентов медицинских ВУЗов Республики Таджикистан, ординаторов и аспирантов, слушателей постдипломного образования. Считаю полезным, для усвоения его врачом-практикующим сообществом, после редактирования текста в сторону доступного изложения материала, оформить свой труд в виде методического руководства либо монографии.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Вместе с тем, хотелось бы получить ответы и разъяснения по следующим вопросам:

1. Какие клинические критерии Вы использовали, чтобы распределить детей в основной группе на 1-ю и 2-ю подгруппы? И какие методы идентификации маркёров TORCH-комплекса, на Ваш взгляд, являются информативными для доказательства инфицированности новорожденных вирусами герпесов 1, 2 либо 5-го типов, хламидиоза и врождённого токсоплазмоза.
2. Во 2-м выводе, Вы констатируете факт: по мере прогрессирования тяжести патологического процесса при ВУИ у новорождённых детей, в сыворотке крови обнаружилось снижение содержания цАМФ, которое сочеталось с нарастанием уровня цГМФ. Как объясните данный феномен, его механизм? И является ли данный процесс универсальным или он включает феномен, характерный исключительно для ВУИ?
3. Если при герпесвирусных инфекциях (цитомегаловирусе и простом герпесе), хламидиозе есть риск реализации заражения между партнерами через уrogenитальные контакты, то при токсоплазмозе – какой путь инфицирования будущих матерей актуален и какова частота врождённого токсоплазмоза в Вашем регионе?

Все вопросы носят дискуссионный характер, свидетельствуя об актуальности проблемы и интересе, проявленном к данной работе, и, следовательно, не снижают ценности Вашей диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Музаффарова Шамшода Сабохатиллоевича на тему «Состояние некоторых параметров гомеостаза у новорождённых детей при специфических внутриутробных инфекциях», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Исмоилова Комилджона Исроиловича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», является самостоятельным, законченным, научным квалификационным трудом, решающим важную проблему здравоохранения, связанную с улучшением диагностики и прогнозирования рисков тяжелого исхода перинатальных контактов по внутриутробным инфекциям, а также разработкой оптимальных протоколов лечения тяжелых форм врождённых инфекций у новорождённых детей. Научное достижение работы заключается в расширении понимания и раскрытии отдельных аспектов нарушений в системе гомеостаза и возможности коррекции тяжести проявления заболевания в сторону позитивной динамики.

Материалы исследовательской работы Музаффарова Шамшода Сабохатиллоевича представлены в печати в достаточном объеме (23 статьи и тезисы, включая 5 статей в журналах рецензируемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации), работа прошла широкую апробацию, материалы диссертации изложены на конференциях, форумах, конгрессах различного уровня, в том числе и международного.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, методологическому уровню исполнения диссертация Музаффарова Ш.С. соответствует

требованиям раздела 3 п.31, 33, 34 «Порядок присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267 (с внесением изменений и дополнений 26 июня 2023 года, № 295), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Доцент кафедры поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук



Ушакова Рима Асхатовна

Подпись д.м.н. Ушаковой Р.А.

заверяю: Начальник управления

кадровой политики ФГБОУ ВО

УГМУ Минздрава России



Давыдова Инна Дмитриевна

« 13 » мая 2024 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Адрес: 620028, Свердловская область, город Екатеринбург, улица Репина, дом 3,

Тел: +7 (343) 214-86-52

E-mail: usma@usma.ru

Веб-сайт: www.usma.ru