

ОТЗЫВ

Официального оппонента на диссертационную работу Давлатова Самихила Тилллоевича на тему «Состояние гемостаза у новорожденных и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность Дисбаланс в гомеостатических показателях, особенно, гемостатические сдвиги, является одним из нередко встречающихся неотложных состояний у детей раннего возраста, обусловленных тяжелым течением ряда детских соматических заболеваний, чаще инфекционно-воспалительного происхождения, среди них ведущее место принадлежит пневмонии. Патологический процесс сопровождается внутрисосудистым свертыванием крови, что ведет к нарушению микроциркуляции, тромбозам, геморрагии, ишемии и гипоксии тканей.

В связи с этим настоящее исследование, направленное на изучение гемостаза при тяжелом и очень тяжелом течении пневмонии у детей первого года жизни, а также применение в комплексном лечении детей с пневмонией гемостабилизирующих препаратов, указывает на актуальность диссертационной работы Давлатова С.Т.

Цель исследования сформулирована правильно, соответствует названию диссертации и позволяет решить избранные, конкретные реально выполнимые задачи.

Научная новизна. Впервые проведено всестороннее изучение системы гемостаза у детей с бактериальной пневмонией.

Большая частота осложнений пневмонии у младенцев, проявляется геморрагическим синдромом из-за тромбоцитопении. Проявление ДВС синдрома как результат осложнения пневмонии, возникает в связи с

поражением микроциркуляторного русла при чрезмерной активации факторов гемостаза и геморрагического синдрома.

Обнаружена умеренная коагулопатия потребления у больных с тяжелой пневмонией, а у пациентов с очень тяжелой формой носит выраженный характер, из этого следует что, фибринолитическая активность у больных с тяжелой формой пневмонии умеренно изменена, тогда как у больных второй группы подвергается достаточной активации, способствуя повышенной кровоточивости.

Выявлено, что при тяжелом течении пневмонии у младенцев на фоне выраженной интоксикации, дыхательной недостаточности, гипертермии развивается дисбаланс в системе гемостаза в виде гиперкоагуляции, коагулопатии потребления и повышения фибринолитической активности. Использование гемостатической терапии в виде свежезамороженной плазмы и гкпарина

Практическая значимость заключается в разработке и внедрении в практическое здравоохранение способов исследований, что позволит своевременно провести профилактику пневмоний у младенцев.

Автор выделяет 4 положения, выносимые на защиту. Они отличаются научной новизной и достаточно аргументированы полученными результатами, имеют практическое значение и полностью отражают сущность диссертационной работы.

Внутреннее единство структуры работы: Структура работы представляет единство диссертационной работы, состоит из 106 страниц компьютерного текста шрифта Times New Roman 14, интервал -1,5, которая включает в том числе: введение, обзор литературы, главы материал и методы, результаты собственных исследований (3 главы) и их обсуждений, приведены биохимические, определение коагулограммы (плазменного звена), определение времени свертывания, фибринолитической активности, протромбиновый тест тромбоцитарные показатели, активность ферментного статуса, клинические данные, гемограмма, показатели белков и их фракций. Комплексное лечение с

включением антикоагулянтов. Список литературы состоит из 159 работ наименований научной литературы, из них 106 русскоязычные работы, преимущественно за последние годы. В работе 17 таблиц и 6 рисунков.

Во введении диссертации представлены сведения касающиеся и определяющие актуальность изучаемой проблемы основании которой четко представляется целесообразность проведения настоящего исследования. Выбор собственного исследования соискатель обосновывает скудностью информации отражающих поражением системы гемостаза при тяжелом течении бактериальной пневмонии у младенцев.

Апробация работы. Апробация результатов проведена: основные положения диссертации доложены на годичной научно-практической конференции молодых ученых ТГМУ им.Абуали ибни Сино (Душанбе,2014), 62 годичной конференции ТГМУ,2014г.,Душанбе, научно-практическая конференция Таджикистан (Душанбе,2016г),научно-практическая конференция (2016г,Душанбе.)

Автором опубликовано 24 научных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ. Публикации полностью отражают содержание диссертации.

Обзор литературы (Глава I) описан грамотно и доступно представляют современные данные об этиологии, патогенезе пневмонии и нарушениях гемостаза при тяжелом и очень тяжелом течении данной патологии, состоянии тромбоцитарного звена, гиперкоагуляции и коагуляции потребления, фибринолитической активности.Проведенный обзор литературы позволит автору выделить нерешенные аспекты и аргументировано обосновать выбор собственного исследования.

Материал и методы исследования (главаII) Объем исследований достаточен для кандидатской диссертации, результаты являются репрезентативными. Автором проведены методы определения звеньев гемостаза, определение тромбоцитов, протромбиновый индекс,

тромботест, этанолов тест, протамина сульфатный тест, антитромбин III, фибринолитическую активность, общеклинические методы исследования, гемограмма, печеночные ферменты, рентгенограмма органов грудной клетки

Автором проведено комплексное обследование 101 новорожденных и детей первого года жизни. Автор сконцентрировал свои усилия на поиски, в рамках доказательной медицины определений показателей звеньев гемостаза. Особую ценность работе придает неоднократное динамическое наблюдение в катамнезе более чем у 101 пациентов, находящихся на стационарном лечении клинической базе кафедры детских болезней №2 в детских соматических отделениях, отделении патологии новорожденных, отделении леетей раннего возраста, отделении интенсивной терапии Государственного Учреждения Национального Медицинского Центра Республики Таджикистан (ГУ НМЦ РТ). Проведена оценка диагностических и прогностических значимых исследований, которые выполнялись в процессе наблюдения за детьми с пневмонией и эффективности коррекции нарушений гемостаза.

Контрольную группу составили 30 здоровых детей, идентичны по возрасту и полу. Первую группу составили 50 детей с тяжелой формой пневмонии, во вторую группу вошли 51 ребенок с очень тяжелой формой пневмонии. Правильно определены критерии включения и исключения. Критерии отбора в основную группу были младенцы с тяжелой пневмонией, нарушением гемостаза. Критерии исключения дети с врожденными пороками развития.

В работе применены современные апробированные и хорошо воспроизводимые методики, адекватные для решения поставленной в работе задач. Изучены клиничко-анамнестические данные, определены показатели гемостаза с помощью 11 методик, протромбиновое время, коагулограмма, время свертывания по двум методам, протромбиновый индекс, фибриноген, количество тромбина длительность кровотечения

время свертывания тромботест, этанолов тест, протамин сульфат, определение кровяного сгустка.

Проведенный корреляционный анализ выявил степень взаимосвязи между тяжестью пневмонии и показателями гемостаза, удлинением времени свертывания, фибринолитической активностью.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных компьютерных технологий (корреляционный анализ свидетельствует о достоверности и обоснованности научных результатов, сформулированных соискателем диссертации. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов, сравнения между группами проводились по Н-критерию Крускала-Уоллиса, парные сравнения по U - критерию Манна-Уитни.

Объемной и содержательной представлена **Глава 3** (три подглавы) в которой описываются результаты клиничко-анамнестического, лабораторного исследования. Проанализированы показатели гемограммы у детей с тяжелой пневмонией, обнаружена анемия средней тяжести, обнаружена снижение содержания белка, что указывает на катаболическую направленность белкового обмена. Выявленные автором изменения позволяют пневмонию рассматривать, как состояние, ассоциированное с комплексом патологических проявлений таких как клиничко-метаболических нарушений, угнетение гемопоэза, гипопротейнемия с диспротеинемией. При исследовании свертывающего статуса у детей первой группы с тяжелым течением пневмонии выявлено достоверное длительное время свертывания крови по Ли Уайту, по сравнению с показателями контрольной группы. Средние величины протромбинового индекса, степени тромботеста оказались ниже по соответствующим параметрам контрольной группы, фибринолитическая активность не отличалась от этих параметров у здоровых детей. Снижение средних значений антитромбина III, протромбинового времени, в 50% показатели этанола теста оказались

явно положительной. Тенденция к увеличению содержания фибриногена в плазме крови со снижением времени свертывания у 43% детей и прямо противоположные коагуляционные нарушения имело место у 56% детей.

Средние показатели протромбинового индекса, степени тромботеста, содержание фибриногена у детей второй группы с очень тяжелой пневмонией оказались значительно ниже. Средняя величина фибринолитической активности крови этой группы больных значительно превосходила такой показатель контрольной и первой группы. Удлинение времени рекальцификации плазмы крови, и тромботестом отличались от первой группы.

При изучении плазменного звена гемостаза у детей с тяжелым и очень тяжелым течением пневмонии установлено укорочение времени свертывания крови и увеличение содержания фибриногена в крови, что является отражением гиперкоагуляционного сдвига. В процессе изучения тромбоцитарного звена гемостаза у детей первого года с тяжелым течением бактериальной пневмонии выявлено: увеличение длительности кровотечения по Дьюке, уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови, снижение ретракции кровяного сгустка, что вызвано развитием тромбоцитопении потребления при тяжелом течении пневмонии. Заслуживает особого внимания изучение изменений со стороны свертывающей системы крови у детей с бактериальной пневмонией, что диктует необходимость подключения к традиционному лечению препаратов гемостабилизирующего эффекта. На основании проведенных исследований даны научно-обоснованные рекомендации по коррекции коагуляционной и антикоагуляционной активности при тяжелом и очень тяжелом течении пневмонии у новорожденных и детей первого года жизни.

Таблицы и рисунки иллюстрируют показатели звеньев гемостаза, состояния коагулограммы плазменного звена. Выявлена

корреляционная связь нарушений гемостаза у детей с бактериальной пневмонией, показателями гемограммы, протеинограммы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций высокая и исходят из результатов полученных данных, соответствуют поставленной цели и задачам.

Соответствие полученных результатов поставленной цели и задачам – Поставленная цель исходит из названия диссертационной работы, и полученные результаты соответствуют поставленной цели и задачам.

Достоверность результатов: Полученные результаты достоверны, так как достаточное число наблюдений в совокупности с применением современных исследовательских методов и тщательной статической обработкой полученных данных позволяют считать сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованными и достоверными. Обследован достаточный объем исследований (101 больных детей в периоде новорожденности и первого года жизни и 30 здоровых детей контрольная группа).

Научная и практическая значимость результатов: Особую ценность представляют диагностические и прогностические значимые исследования, и эффективность лечения пневмоний в комплексной терапии с гемостабилизирующими препаратами.

Практическая значимость работы: Показано что, у больных с тяжелой формой пневмонии чаще формируется начальная фаза ДВС – синдрома с проявлениями гиперкоагуляции, а у больных с очень тяжелым течением выявляются развитие патологического процесса в виде коагулопатии и тромбоцитопении потребления, а усиление фибринолитического процесса реже. Нарастание времени кровотечения и положительная эндотелиальная проба, уменьшение ретракции кровяного сгуска отмечалась у всех больных с очень тяжелой формой пневмонии. Доказана эффективность коагуляционно - антикоагуляционной, и заместительной терапии в комплексном лечении новорожденных и детей первого года жизни с бактериальной пневмоний.

Выявлена гиперкоагуляция у детей с тяжелой формой пневмонии, тогда как у детей с очень тяжелой формой отмечается существенная коагулопатия потребления, а у 1/3 больных отмечается выраженная фибринолитическая активность с геморрагическим синдромом. При подключении гепарина по показаниям к этиопатогенетической терапии в ранние сроки автором доказано стабилизация коагуляционного и антикоагуляционного потенциала. Соответствие диссертации паспорту специальности, по которой предполагается защита (по пунктам паспорта специальности): Диссертация соответствует специальности 14.01.08. – педиатрия и посвящается науке о детском здоровье, заболеваниях детского возраста, инфекционно-воспалительных заболеваний в частности пневмонии, снижении заболеваемости, своевременной терапии, современной лабораторной диагностике.

В заключении автор успешно реализовал поставленные в работе цель и задачи исследования, собрав и обобщив имеющий по теме материал. Диссертант грамотно сравнил полученные результаты с современными научными данными, и показал что на сегодняшний день остается актуальным изучение влияния бактериальной пневмонии на нарушение звеньев гемостаза.

Личный вклад автора. Соискатель самостоятельно проанализировал источники мировой и отечественной литературы, определил тематику исследования, цель и задачи, разработал анкету, участвовал в сборе и анализе собственного материала, проводил динамическое наблюдение за пациентами и прослеживал их выздоровление. Автор участвовал в лабораторных исследованиях, статистической обработке результатов исследования их интерпретации, публикации статей диссертации и автореферата.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, подтверждение публикаций автора: Диссертация представляет завершенную работу, подтверждается опубликованием 24 научных работ, в том числе 8 работ,

опубликованных в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК при Президенте РФ.

Постраничные замечания и рекомендации: Обзор литературы написан хорошим, достаточно грамотно, однако необходимо: привести исследования отечественных авторов, акцентировать внимание гемостазу новорожденных. Часто повторно описываются все приведенные данные. Уделить внимание на преимущественное применение гемостабилизирующих препаратов в вашей диссертации, отличие от существующих других работ. В работе много орфографических ошибок, есть стилистические погрешности. Все замечания носят рекомендательный характер.

По главам результаты собственных исследований:

Автором доказано, что у больных с тяжелой формой пневмонии чаще формируется начальная фаза ДВС-синдрома с проявлениями гиперкоагуляции, тогда как у детей с очень тяжелым течением выявляются коагулопатии и тромбоцитопении потребления, а усиление фибринолитического процесса наблюдаются намного реже. У обследованных больных с пневмонией отмечается дисбаланс со стороны плазменных факторов свертывания, нарушения времени кровотечения, эндотелиальных проб, ретракционного сгустка и уменьшение количества тромбоцитов, это свидетельствуют о том, что при тяжелом течении пневмонии наряду с нарушением плазменного звена гемостаза часто развиваются изменения тромбоцитарного звена гемостаза, это диктует целесообразность подключения в традиционной терапии этой категории больных детей препаратов, стабилизирующих состояние данного звена гемостаза. Показана высокая значимость изучения активности гемостаза в зависимости от степени тяжести после проведения гемостабилизирующей терапии при нарушениях фибринолитической активности. Автором доказано, что при тяжелом течении пневмонии у детей на фоне выраженной интоксикации, гипертермии и дыхательной недостаточности развивается дисбаланс в системе гемостаза в виде

