

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора Олимовой К.С. на диссертацию Джумаевой Л.Ф. «Особенности течения и лечения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – Педиатрия.

Актуальность избранной темы. Воспалительные заболевания органов дыхания остаются актуальными в педиатрии и занимают ведущее место в структуре неонатальной и младенческой смертности. Частота заболеваемости пневмонией составляет около 1% среди доношенных и 10% среди недоношенных детей, а у новорождённых, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, различных видах респираторной терапии частота заболеваемости пневмонией составляет около 40%.

Летальность при внебольничных пневмониях у детей до 5 лет в развивающихся странах может превышать 10%, в экономически развитых – она не достигает 1%.

Этиология пневмоний у детей зависит от возраста ребёнка. При перинатальном инфицировании основными возбудителями являются стрептококки группы В, кишечная палочка, анаэробные бактерии, хламидии, микопlasма, цитомегаловирус, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [Геппе Н.А., 2020, Какеева, и др., 2021.]. При постнатальном пути инфицирования в этиологии пневмонии занимают коагулазонегативные стафилококки, золотистый стафилококк, синегнойная палочка, аденовирусы, энтеровирусы, цитомегаловирус, вирусы гриппа А и В, парагриппа, РС вирусы, кандиды, кишечная палочка [Черкасова Е. и др., 2018, Таточенко В.К., 2020].

Несовершенство иммунной системы, преморбидные факторы и сопутствующие заболевания, такие как: задержка внутриутробного развития, недоношенность, пороки развития сердечно-сосудистой системы, пороки развития лёгких, муковисцидоз, иммунодефициты, могут привести к развитию тяжёлого течения заболевания [Алиева А. И., 2018, Малахов А.Б. и др., 2019].

На сегодня известно, что клинические проявления и течение патологии инфекционной природы, включая пневмонии напрямую коррелируют (могут коррелировать) с генотипической характеристикой этиологического агента

[Баранов А.А., 2017, Байгозина Е.А. и др., 2021]. Поэтому выбранная тема представляет собой не только научный, но и практический интерес.

Цель и задачи работы: В настоящей работе диссертантом поставлена: цель изучить клинико-генотипическую особенность течения

бактериальной пневмонии и разработать этиопатогенетическую терапию, с учётом резистентности возбудителя, у новорождённых и детей первого года жизни. Для достижения поставленной цели автором были решены ряд задач посвящённых различным аспектам изучаемой проблемы.

1. Изучить современную этиологическую структуру пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни и определить значимость ПЦР-метода при диагностике данной патологии.

2. Определить особенности течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни в зависимости от молекулярно-генетической характеристики патогенного агента.

3. Изучить состояние гуморального иммунитета при бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

4. Оценить эффективность целенаправленной этиотропной терапии при комплексном лечении новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.

По итогам проведённых исследований была определена научная новизна и значимость работы, которая заключается в том, что наибольшую долю в этиологической структуре врождённых пневмоний занимали бактерии семейства *Enterobacteria E. Coli*. Этиологическая структура пневмоний новорождённых, у которых пневмония была одним из очагов септического процесса, была представлена грамотрицательной и грамположительной флорой, где наибольшую долю занимали *S.aureus*. и *S. Pyogenes*. Также этиологической структурой пневмоний у новорождённых осложнившейся после перенесённой ОРВИ были *S.aureus* и *S. Pyogenes*.

Доказано, что у детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой формой возбудителями пневмонии были бактерии *S.aureus* и *S. Pyogenes*.

Автором выявлена корреляционная связь между количеством генов в хромосомной ДНК *S.aureus* и *S. Pyogenes*, которые были высеяны из слизистой задней стенки глотки, бронхиального аспирата и крови у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией и тяжестью, длительностью и исходом заболевания;

Установлены значимые факторы риска, особенности клинического течения и осложнения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

Установлены особенности гуморального звена иммунитета у госпитализированных новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией. Низкий уровень концентрации IgA и IgG и повышение IgM в сыворотке крови у детей данного возраста доказывают

тяжесть течения заболевания. Выявлена частота циркуляции резистентных клинических штаммов: 31 штамм MRSA (41,9%). Установлена высокая частота резистентности штаммов MRSA преимущественно к антибактериальным препаратам пенициллинового ряда, цефалоспорином 3 и 4 поколения, макролидам, аминогликозидам, фторхинолону (ципрофлоксацин) и к карбапенемам. Доказана эффективность применения целенаправленной этиотропной терапии в сочетании с иммунокорректирующими средствами у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы заключается в том, что основные положения настоящей диссертационной работы широко используются в учебном процессе на базе кафедры детских болезней №2 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино для студентов интернов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей, а также на постдипломном обучении для врачей ГОУ ИПОСЗРТ.

Выявленные особенности клинических проявлений и течения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни, опубликованные в статьях в современных журналах, позволяют практическим врачам своевременно диагностировать заболевание и начать адекватную терапию. Доказанные данные гуморальных показателей при пневмонии позволили оценить степень тяжести заболевания и прогнозировать развитие осложнений и исходы болезни.

Показана чувствительность, специфичность и информативность метода исследования ПЦР для диагностики пневмонии у детей. Полученные результаты антибиотико-чувствительности и резистентности патогенного агента позволяют разработать и использовать эффективную схему лечения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни.

Степень обоснованности и достоверности основных научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Диссертант провёл клиническое и лабораторное исследование 108 детей с бактериальной пневмонией в возрасте до одного года. Клинические исследования проводились в отделении патологии новорождённых, патологии детей грудного возраста и отделении реанимации НМЦРТ «Шифобахш».

Предметом исследования явилось изучение факторов риска, современной этиологической структуры, особенностей течения бактериальной пневмонии, в зависимости от молекулярно-генетической характеристики патогенного агента, изучение состояния гуморального иммунитета, чувствительности и резистентности клинических штаммов к

антибактериальным препаратам и оценки эффективности целенаправленной этиотропной терапии при комплексном лечении бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлым и очень тяжёлым течением пневмонии.

Полученные результаты работы были обработаны и проанализированы методами статистической обработки с использованием стандартных программ. Основные положения работы изложены грамотно, результаты исследования достоверны, выводы и практические рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования.

В целом, диссертация изложена на научном литературном языке и показывает эрудицию автора в вопросах педиатрии и микробиологии. Полученные результаты представлены в 23 научных публикациях, 5 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Результаты полученных исследований. Диссертационная работа изложена на 175 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 х глав собственных исследований, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 4 рисунками. Библиографический указатель содержит 96 источников на русском языке и 70-на английском языке.

Во введении автор подробно сформулировала актуальность выбранной темы, цель и задачи работы, основные положения, выносимые на защиту, научную новизну, практическую ценность и пути реализации поставленных задач.

Глава 1 Посвящена обзору литературы, в которой автор достаточно подробно отразил современные взгляды на этиологическую структуру бактериальной пневмонии, описал физиологические особенности и состояние иммунитета у новорождённых и детей первого года жизни, биологические свойства и генетику бактерий вызывающие бактериальные пневмонии у новорождённых и детей раннего возраста, а также представил современные принципы комплексной терапии новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией.

В общей сложности информация по литературному обзору представлена на 30 страницах. Вместе с тем, хотелось бы видеть в литературном обзоре, анализ более современных источников

Глава 2 Посвящена характеристике материала и методам исследования, где автор приводит информацию о том, что для достижения цели и решения поставленных задач были обследованы 108 детей с

бактериальной пневмонией в возрасте до одного года. Клинические исследования проводились в отделении патологии новорождённых, патологии детей грудного возраста и отделении реанимации НМИЦРТ «Шифобахш». В процессе работы были использованы следующие методы исследования: 1. Клинико-anamнестический метод исследования; 2. Микробиологические методы исследования; 3. Молекулярно-генетический метод исследования; 4. Иммунологическое исследование 5. Инструментальные и современные статистические методы исследования.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований, где автором представлены результаты комплексного клинико-лабораторно обследования новорождённых и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой бактериальной пневмонией. Составлены две группы детей новорождённые дети и дети в возрасте от одного месяца до одного года. Новорождённые дети были разделены на 2 группы. В первую группу входили 26 (49%) новорождённых с тяжёлой пневмонией с ДН I и II степени, вторую группу представили 27 (50,9%) новорождённых с очень тяжёлой пневмонией у которых была ДН III степени.

Контрольную группу составили 20 здоровых новорождённых детей с отсутствием соматических заболеваний и бронхолёгочной патологии.

Дети первого года жизни также были разделены на 2 группы. Первую группу составили 27 (51,9%) детей, с тяжёлой пневмонией у которых отмечалась ДН I и II степени. Вторую группу составили 28 (50,9%) детей с очень тяжёлой пневмонией, у которых отмечалась ДН III степени. Контрольную группу составили 22 здоровых ребёнка в возрасте от 30 дней до 1 года с отсутствием соматических заболеваний и бронхолёгочной патологии

Проведённое исследование показало, что у исследуемых новорождённых детей имелось большое количество факторов, неблагоприятно действующих на организм, как в антенатальном, интранатальном, так и в постнатальном периодах.

Корреляционный анализ факторов риска показал, что тяжесть заболевания напрямую была связана с такими факторами риска, как: ОРВИ на разных сроках беременности, наличием ЦМВ-инфекции во время беременности и железодефицитной анемии. Результаты исследования детей первого года жизни показали, что у детей второй группы было больше сопутствующих заболеваний, чем у детей первой группы. Корреляционный анализ факторов риска показал, что развитие и тяжесть заболевания связаны такими факторами риска, как: низкий социально-экономический уровень семей детей, позднее обращение за медицинской помощью, неэффективная терапия на первых этапах развития заболевания, отсутствие

рентгенологического обследования, с сопутствующими заболеваниями, такими как: перинатальная энцефалопатия, хронические расстройства питания, аномалии конституции. Также перенесёнными заболеваниями в период новорождённости, как пневмония и сепсис, между тяжестью заболевания и искусственным вскармливанием с рождения.

При сравнительном анализе заболевания, было выявлено, что у детей с тяжёлой пневмонией основными клиническими признаками были: дыхательная недостаточность 1 и 2 степени, в основном субфебрильное повышение температуры тела, а также беспокойство. У новорождённых детей с очень тяжёлой пневмонией ведущими клиническими признаками были: дыхательная недостаточность тяжёлой степени, выраженные проявления интоксикации, повышение температуры тела свыше 38°C, а также угнетение. Анализ рентгенологического исследования показал, что у детей второй группы чаще отмечалось двухстороннее поражение лёгких, тогда как у детей первой группы в большинстве случаев отмечался односторонний, преимущественно правосторонний, характер поражения.

Лёгочные осложнения в виде острой бактериальной деструкции лёгкого, отёка лёгкого, пневмоторакса были выявлены только у новорождённых второй группы. У детей первой группы были только внелёгочные осложнения, в виде ДВС синдрома, нейротоксикоза 1 фазы и пареза кишечника. Летальный исход заболевания отмечался только у детей с очень тяжёлой пневмонией.

Результаты проведённого бактериологического исследования показали, что этиологическая структура врождённой (внутриутробной) пневмонии в большинстве случаев была представлена грамотрицательной флорой, где наибольшую долю занимала *E. coli*. У новорождённых с пневмонией, которая была одним из очагов сепсиса, чаще встречалась грамположительная флора, где наибольшую долю занимали *S. aureus* и *S. Pyogenes*. Этиологическая структура пневмонии, развившейся на фоне ОРВИ, была представлена грамположительной флорой, где доминировал *S. aureus*.

Результаты бактериологического исследования у детей первого года жизни показали, что этиологическая структура бактериальной пневмонии детей обеих групп в большинстве случаев была представлена грамположительной флорой, где наибольшую долю занимали *S. aureus* и *S. Pyogenes*.

Также проводилось исследование гуморального иммунитета у новорождённых и детей первого года жизни, где отмечалось достоверное снижение концентрации IgA и IgG, и повышение концентрации IgM в сыворотке крови обеих групп детей, снижение IgA свидетельствовало об

угнетении местного звена гуморального иммунитета, понижение уровня IgG, связано с недостаточным функциональным состоянием плаценты, повышение уровня IgM свидетельствовало об инфицировании во внутриутробном периоде как ответ на инфекцию, в связи с этим в комплексную терапию пневмонии были включены препараты иммунокорректирующего действия.

Клинический интерес представляло выявление частоты встречаемости генов патогенности в хромосомной ДНК штаммов *S.aureus*. и *S. Pyogenes*, выявленных у новорождённых детей и детей первого года жизни с тяжёлой и очень тяжёлой пневмонией. ПЦР анализу были подвергнуты штаммы *S.aureus*. и *S. Pyogenes*, которые были высеяны в результате бактериологического исследования мазка из слизистой задней стенки глотки, крови и бронхиального аспирата у обследованных новорождённых и детей первого года жизни. Результаты исследования показали, что штаммы *S. Aureus* и *S. Pyogenes*, имели достаточно широкую генотиповую разновидность, которые кодировали ферменты патогенности и вирулентности бактерии *S. Aureus* *S. Pyogenes*. Корреляционный анализ показал, что количество клинических признаков и их проявления напрямую коррелировали с количеством генов в хромосомной ДНК. В частности, при очень тяжёлой пневмонии интенсивность клинических проявлений была более выражена в исследуемых образцах, и все осложнения пневмонии, длительность заболевания и летальные исходы были ассоциированы с такими штаммами.

Глава 4 посвящена резистентности клинических штаммов пневмопатогенов к антимикробным препаратам и комплексному лечению и эффективности целенаправленной этиотропной терапии у новорождённых и детей первого года жизни с бактериальной пневмонией. Результаты исследования показали, что у штаммов *S.aureus* выявляется высокий уровень MRSA (метициллин-резистентного стафилококка) (41,9%). Установлена высокая частота резистентности штаммов MRSA ко всем антибактериальным препаратам пенициллинового ряда, цефалоспорином 3 и 4 поколения, к карбапенему (меропенем), макролидам, аминогликозидам и фторхинолонам. В отношении MSSA (метициллин-чувствительного стафилококка) достаточно активны гликопептид (ванкомицин) и линезолид, а также оксациллин и цефалоспорины 3 и 4 поколения (цефотаксим, цефтриаксон и цефепим), респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин). Сохраняют свою высокую активность в отношении *S.Pyogenes* бензилпенициллин, ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавулановая кислота, цефалоспорины 3 поколения и респираторные фторхинолоны.

Всем госпитализированным детям назначалась этиотропная и эмпирическая терапия. При пневмониях стафилококковой этиологии положительные результаты отмечались при назначении антистафилококковых пенициллинов в сочетании с аминогликозидами. При пневмониях стрептококковой этиологии положительный эффект был отмечен при назначении ингибиторозащищённых пенициллинов в сочетании с аминогликозидами, альтернативой которых были цефалоспорины третьего поколения. Назначение ванкомицина показало положительный результат у детей с очень тяжёлой формой пневмонии вызванной грамположительной флорой, а применение карбапенемов также показало высокий результат у детей с грамотрицательной этиологией пневмонии. Положительные результаты были отмечены от назначения внутривенного иммуноглобулина Пентоглобина детям с внутриутробной пневмонией. Детям со стафилококковой инфекцией положительный эффект дало применение антистафилококкового иммуноглобулина детям с пневмонией, развившейся на фоне или перенесённой ОРВИ, применяли Виферон №1.

В заключении диссертант проводит обсуждение основываясь на результатах проведённых исследований, полученные результаты согласуется с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации представленные в диссертации по результатам научных исследований правильно сформулированы, современны, обоснованы и представляют сущность выполненной работы.

По проделанной работе существенных замечаний нет.

Имеются вопросы на которые хотелось бы получить более конкретный ответ:

1. Какая рабочая классификация пневмоний была использована вами при постановке диагноза пневмоний у новорождённых и у детей первого года жизни?
2. Какой метод дифференциальной диагностики был использован вами при определении пневмоний, вызванных бактериальной инфекцией от вирусных пневмоний или пневмоний вызванных микст инфекцией?

Заключение

Таким образом, диссертация Джумаевой Лолы Фахриддиновны «Особенности течения и лечения бактериальной пневмонии у новорождённых и детей первого года жизни», выполненная на базе кафедры детских болезней №2 ГОУ Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино является, законченным, квалифицированным научно-исследовательским трудом выполненной на высоком научном уровне. Полученные диссертантом результаты достоверны,

методы исследования, публикации, выводы и заключения обоснованы и полностью отвечают требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядку присуждения учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267. предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08.-Педиатрия.

**Директор медицинского
центра ООО «Зангула»
д. м. н., профессор**



Олимова К.С.

Контактная информация:

Республика Таджикистан, г. Душанбе, Государственное учреждение
Медицинский центр «Зангула»

Адрес: 734026, г. Душанбе, ул. Маяковского 69/1. кв. 1

Тел. +99277-71-57-776

E-mail: klavdiya.olimova@mail.ru

1.06.22г.