

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Покровской Татьяны Григорьевны, профессора кафедры фармакологии и клинической фармакологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» на диссертационную работу Ждановой Ольги Александровны «Физическое развитие детей при заболеваниях почек с учетом проводимой фармакотерапии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия, 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы диссертации

В педиатрии оценка физического развития ребенка является важным для определения его состояния здоровья. Отклонения в показателях физического развития могут быть первыми проявлениями различных хронических заболеваний, в том числе патологии почек. Важным является создание новых методов оценки показателей физического развития детей с контролем эффективности и безопасности фармакотерапии.

Среди заболеваний почек наиболее часто встречается инфекция мочевыводящих путей, имеющая рецидивирующее течение на фоне различных врожденных аномалий развития. Выбор антибактериальной терапии для лечения инфекции мочевыводящих путей необходимо проводить с учетом данных микробиологического мониторинга, позволяющего учесть преобладающие виды микроорганизмов и их чувствительность к антибактериальным препаратам. В свою очередь, видовой состав микрофлоры мочи отличается не только в различных регионах и лечебных учреждениях, но может иметь отличия, связанные с возрастом детей, которые необходимо учитывать при планировании антибактериальной терапии.

Разработка наиболее эффективных и безопасных схем терапии нефротического синдрома также является одной из актуальных проблем педиатрии и клинической фармакологии. Основными препаратами, используемыми в лечении нефротического синдрома, служат кортикостероиды, вызывающие развитие большого числа неблагоприятных побочных реакций, включая кушингоидный синдром, нарушение толерантности к глюкозе и стероидный диабет, остеопороз, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта. Важным является выявление показателей, которые могут служить ранними маркерами неблагоприятного побочного действия глюкокортикоидов на организм ребенка, в том числе на его физическое развитие.

Диссертационное исследование, посвященное изучению физического развития детей с учетом эффективной и безопасной антибактериальной и кортикостероидной терапии, является актуальным и своевременным.

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

Обоснованность положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций определяется достаточным объемом выборки пациентов. Исследование физического развития проведено более чем у 6000 детей и подростков, что позволяет провести необходимую статистическую обработку и разработать региональные справочные показатели физического развития.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA), включая методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения достоверности различий между качественными величинами использован анализ хи-квадрат, между количественными данными – U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, корреляционный анализ.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором впервые проведено изучение показателей физического развития у детей разных возрастных групп, включая подростков до 18 лет. Для расчета региональных справочных нормативов использован статистический метод, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения.

Автором показано, что помимо антибактериальной резистентности в подборе антибактериальной терапии имеет значение фактор физического развития. Среди мальчиков и девочек выделены группы риска возникновения инфекций мочевыводящих путей с учетом показателей массы и длины тела, наличия ожирения.

В результате исследования показано, что назначение эмпирической антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей можно проводить на основании лекарственного формуляра, разработанного автором с учетом возраста, наличия врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, характера течения заболевания

В оценке побочных эффектов фармакотерапии кортикостероидами использован регрессионно-ретроспективный анализ. Впервые установлена граница влияния суточной дозы преднизолона, принимаемой внутрь, на физическое развитие ребенка. Автором показаны отличительные особенности структуры побочных эффектов кортикостероидной терапии у детей и предложены новые интегральные показатели (индекс метаболических реакций и лейкоцитарно-моноцитарный индекс) для раннего выявления неблагоприятных побочных реакций кортикостероидной терапии.

В исследовании дана оценка дебюта нефротического синдрома у детей с учетом возрастных факторов, что позволило определить частоту рецидивирования и необходимость назначения в ранние сроки, помимо кортикостероидной терапии, цитостатиков для достижения ремиссии и уменьшения побочных эффектов кортикостероидной терапии.

Научная новизна выполненного исследования послужила основанием для оформления 2 патентов, 1 программы для ЭВМ, 1 монографии.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики, возможные конкретные пути их использования

В результате исследования разработаны региональные справочные нормативы оценки физического развития детей, созданные на основе метода LMS-моделей, рекомендованного ВОЗ.

Оценка физического развития ребенка дает возможность для коррекции фармакотерапии. Полученные данные имеют значение для разработки тактики лечения инфекций мочевыводящих путей у детей с учетом сведений о структуре возбудителей, данных региональной антибиотико-резистентности, возраста пациента. Это позволило автору сформировать лекарственный формуляр антимикробных препаратов для индивидуальной терапии в зависимости от видового состава микрофлоры, характера патологии и возрастной группы.

Представленный в работе подход оценки побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии, на основе расчета новых интегральных индексов (индекс метаболических реакций и лейкоцитарно-моноцитарный индекс), обеспечивает раннее выявление осложнений, своевременное назначение фармакологической коррекции, сокращение сроков пребывания пациента в стационаре.

Оценка дебюта заболевания при нефротическом синдроме, предложенная автором, выявляет среди детей группу риска рецидива заболевания, что является основанием для комбинированной терапии кортикостероидами и цитостатиками.

Результаты диссертации используются в лекционных курсах и на практических занятиях кафедр клинической фармакологии и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 325 страницах машинописного текста, включают введение, 8 глав (обзор литературы, материалы и методы, 5 глав с описанием результатов собственных исследований, обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 340 источников, из которых 125 отечественных и 215 иностранных публикаций). Работа иллюстрирована 74 таблицами и 62 рисунками. В приложении представлены 4 таблицы и 20 рисунков, содержащих справочные материалы физического развития.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

В первой главе в обзоре литературы автор подробно анализирует данные предшествующих исследований отечественных и зарубежных авторов о современных подходах к оценке физического развития, микробиологического мониторинга флоры мочи и побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии нефротического синдрома. В обзоре подчеркивается необходимость разработки региональных справочных показателей физического развития, регионального формуляра антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей, методов раннего выявления побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии для проведения своевременной фармакологической коррекции.

Во второй главе представлен дизайн исследования, включающий описание групп здоровых детей и подростков, пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и нефротическим синдромом. Каждой изучаемой группе детей дана подробная характеристика, проведен подробный сравнительный анализ подгрупп детей разного возраста.

В главе описаны методы построения региональных справочных материалов физического развития, оценки физического развития. В работе использованы современные методы статистической обработки, корреляционный и регрессионный анализ. Критерии статистической

обработки данных подтверждают достоверность и объективность полученных результатов.

Результаты собственных исследований содержатся **в третьей – седьмой главах**. Диссертант приводит результаты оценки физического развития здоровых детей Воронежской области, пациентов с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей. Показано, что течение заболевания изменяется у детей с нарушениями физического развития. Глава пятая отражает результаты изучения структуры микрофлоры мочи и ее антибиотикорезистентности у детей Воронежской области с инфекцией мочевыводящих путей на протяжении 2000–2015 годов. Автором разработан региональный формуляр антимикробной терапии инфекции мочевыводящих путей у детей с учетом возраста. Подробно изучены аспекты физического развития и фармакотерапии детей с нефротическим синдромом. Получена регрессионная модель зависимости скорости роста и изменения массы тела детей от введенной дозы преднизолона, позволяющая прогнозировать рост детей и избыток массы тела на фоне глюкокортикостероидной терапии. Выполнен анализ неблагоприятных побочных эффектов глюкокортикостероидной терапии. Предложены новые интегральные показатели (индекс метаболических реакций и индекс иммунологической реакции) выявления ранних проявлений побочного действия глюкокортикостероидов у детей с нефротическим синдромом.

Глава восьмая содержит обсуждение результатов исследования. Автор проводит детальный анализ данных, основанный на обсуждении значительного числа литературных источников, представляет новизну и практическую значимость выполненного исследования.

Заключение, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными. В исследовании сформулировано 7 выводов, которые соответствуют поставленным в работе 7 задачам, что указывает на значительный объем полученных данных.

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Отличаются Ваши данные по резистентности к антибиотикам возбудителей инфекции мочевыводящих путей от результатов, полученных у детей в других российских регионах?

2. Каковы перспективы внедрения результатов бактериологического мониторинга в работу детской нефрологической службы региона?

3. Какие существуют отличия структуры неблагоприятных побочных реакций глюкокортикостероидных препаратов у детей и взрослых, и с чем, по Вашему мнению, они могут быть связаны?

4. Ваши предложения по дальнейшему изучению вопросов безопасности глюкокортикоидной терапии у детей?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует существующим требованиям, достаточно полно отражает основные положения и выводы диссертации, содержит научную новизну и практическую значимость результатов работы, список публикаций автора, отражающих основные научные результаты исследования.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Ждановой Ольги Александровны «Физическое развитие детей при заболеваниях почек с учетом проводимой фармакотерапии», выполненная под руководством научных консультантов – д.м.н., профессора Настаушевой Т.Л. и д.м.н., профессора Батищевой Г.А., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований

содержится решение актуальной научной проблемы педиатрии и клинической фармакологии по оценке физического развития и оптимизации фармакотерапии у пациентов с заболеваниями почек с учетом их индивидуальных особенностей. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.08 – педиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», доктор медицинских наук, профессор

Покровская Татьяна Григорьевна

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85.

Телефон: +7 (4722) 304250

Электронная почта: pokrovskaya-tg@mail.ru

