

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Нестеренко Зои Васильевны на диссертационную работу Ивановой Ирины Игоревны «Роль дисплазии соединительной ткани в формировании и течении патологии пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у детей и подростков», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. - педиатрия.

Актуальность работы. Диссертационная работа Ивановой Ирины Игоревны выполнена с позиций интегративного подхода к решению проблемы оптимизации оказания помощи детям и подросткам с патологией пищеварительной и мочевыделительной систем, имеющим проявления разных фенотипов дисплазии соединительной ткани. В XXI столетии тема диссертационного исследования Ивановой Ирины Ивановны высоко значима, поскольку распространенность дисплазии соединительной ткани среди человеческой популяции очень высока и недостаточно изучена, что имеет особое значение в когорте детей и подростков в виду прогрессивного течения соединительнотканых нарушений. Выбранная диссертантом тема работы, включающая патологию пищеварительной и мочевыделительной систем, актуальна в виду высокой распространенности. Нарушения строения и функции соединительной ткани при различных диспластических фенотипах имеют существенное значение для исхода и прогноза болезней. В этой связи представленная диссертационная работа имеет значимый научный и практический интерес не только для ранней диагностики заболеваний пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у детей с разными диспластическими фенотипами, но и проведения коррекции имеющихся нарушений с разработкой индивидуальных лечебно-реабилитационных программ, что значительно улучшит качество жизни пациентов.

Научная новизна. В ходе проведенных исследований Ивановой И.И. получены следующие, наиболее значимые, результаты: во-первых, разработан авторский метод диагностики дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей с патологией пищеварительной и мочевыделительной систем и разными диспластическими фенотипами, во-вторых, установлены диспластикозависимые проявления энергодифицита у этих пациентов с обоснованием необходимости включения препаратов магния, L-карнитина в комплекс лечебно-диагностических программ. В-третьих, соискателем с помощью разработанной прогностической модели установлены группы повышенного риска тяжелого течения заболеваний пищеварительного тракта, мочевыделительной системы у детей с ДСТ и, в-четвертых, создана комплексная программа диспансерного наблюдения детей с хроническими гастродуоденитами и хроническими пиелонефритами, с проявлениями разных фенотипов ДСТ, что является очень перспективным в повышении эффективности лечения изучаемых заболеваний. В связи с этим диссертационное исследование Ивановой И.И. является безусловно актуальным и представляет несомненную научно-практическую ценность для развития современной педиатрии.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Диссертация И.И. Ивановой имеет без сомнения научный и практический интерес. Полученные результаты позволяют глубже понять патогенетические механизмы заболеваний пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у детей с различными вариантами ДСТ. Предложена авторская методика диагностики ДСТ, которая может быть использована как в амбулаторной практике, так и при обследовании пациентов в стационаре. Результаты работы позволяют расширить возможности диагностики дуоденогастрального рефлюкса. Автором разработан оригинальный метод физиотерапевтического лечения дискинезии желчевыводящих путей у детей с учетом клинического варианта патологии с помощью аппарата «Кивихол». Создана программа диспансерного наблюдения детей с заболеваниями пищеварительной, мочевыделительной

систем и ДСТ, алгоритмы лечебно-реабилитационных мероприятий для данных групп пациентов с учетом стадии заболевания и проявлений ДСТ, что поможет прогнозировать особенности течения этой патологии, определять дифференцированную тактику врача при ведении больных с учетом биохимических изменений.

Степень обоснованности, достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации являются обоснованными результатами проведенного собственного исследования. Поставленные в работе задачи решены в результате проведения когортного, открытого, проспективного, контролируемого исследования 960 детей и подростков, включавшего четыре этапа, использованы современные лабораторные и инструментальные методы обследования детей. Автором получен большой объем данных, математический анализ которых проведен с помощью общепринятых методов статистической обработки. Достоверность результатов не вызывает сомнений.

Практическое значение работы. По результатам исследования составлены «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с хроническим гастродуоденитом и ДСТ», «Практические рекомендации по диспансерному наблюдению детей с пиелонефритом и ДСТ», утвержденные региональным Министерством здравоохранения. Результаты исследования внедрены в практику работы детских учреждений региона. Материалы работы используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами педиатрического факультета, клиническими ординаторами, курсантами факультета постдипломной подготовки.

По материалам исследования получены патент на изобретение «Способ лечения дискинезий желчевыводящих путей по гиперкинетическому и гипокINETическому типам физиотерапевтическим методом и устройство для воздействия на желчный пузырь и желчевыводящие пути».

Результаты работы отражены в 73 печатных работах, в т.ч. 25 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статье в зарубежной печати, 5 учебно-методических пособиях.

Анализ содержания работы. Диссертация изложена хорошим литературным языком на 309 страницах машинописного текста (имеет 115 иллюстраций и 47 таблиц); состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной организации и методам исследования, 8 глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, приложения, а также списка литературы, включающего 353 работы отечественных и 80 работ зарубежных авторов.

Введение построено в соответствии с общими требованиями и включает обоснование актуальности темы диссертации, степень обоснованности темы исследования, цель и задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, соответствие паспорту научной специальности, реализацию результатов работы, степень достоверности и апробацию результатов, сведения о публикациях.

В первой главе (обзор литературы) автор излагает историю возникновения учения о значимости соединительнотканых нарушений для жизнедеятельности человеческого организма, особо отмечая роль трудов А.А.Богомольца; и далее постепенное развертывание исследований отечественных и зарубежных ученых, посвященных этой проблеме. Соискатель отмечает терминологическое разнообразие в определении нарушений соединительной ткани, что очень затрудняет выявление этого состояния, не позволяет точно определиться с распространенностью дисплазии.

Кратко в литературном обзоре представлен механизм формирования дисплазии соединительной ткани, где возникающие нарушения, в основном, связаны с генетическими отклонениями. Воздействие экзогенных факторов, как причина нарушений строения и функции соединительной ткани, отмечено автором, - активно изучается.

В первой главе представлены сведения о диспластикозависимых изменениях органов и систем: костной, сердечно-сосудистой, пищеварительной (отмечены

противоречивые результаты исследований); мочевыделительной, дыхательной, нервной, эндокринной; отмечается связь с заболеваниями крови, органов зрения, подчеркивается полиорганность проявлений при соединительнотканых нарушениях.

В разделе «Биохимические изменения, характерные для ДСТ» приводится большое количество исследований, указывающих на значимость изменений метаболических процессов для формирования нарушений в строении и функции соединительной ткани, возможность диагностировать дисплазию, ориентируясь на определение уровня оксипролина, сульфатированных и суммарных ГАГ (в крови и моче), фибронектина сыворотки крови, а повышенное содержание гидроксипролина, лизина и пролина в крови можно использовать как маркер активного распада коллагена. Отмечено увеличение содержания глютаминовой аминокислоты, треонина, метионина и снижение уровней цистина, тирозина, 3-метилгистидина у детей с дисплазией соединительной ткани. Определение остеокальцина рассматривается как маркер активности метаболизма костной ткани. Подчеркивается значительная роль дисмикроэлементоза (в т.ч. дефицита магния) в развитии соединительнотканых нарушений.

В разделе «Ведение детей с дисплазией соединительной ткани» автор обращает внимание, что основными принципами ведения пациентов с патологией обмена соединительной ткани, описанным в литературе, является немедикаментозная терапия (режим, ЛФК, психотерапия), диетотерапия (пища, богатая белком, аминокислотами, микроэлементами). С целью стимуляции коллагенообразования, коррекции нарушений синтеза и катаболизма ГАГ, уровня свободных аминокислот крови, для улучшения биоэнергетического состояния организма, стабилизации минерального обмена назначается медикаментозная терапия, о чем последовательно изложено в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения СТ у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения».

Достоинством раздела является то, что автор цитировал работы ведущих российских исследователей, использовал достаточное количество иностранной литературы.

Во второй главе «Организация, объем и методы исследования» соискателем продемонстрирован дизайн исследования с принципами отбора детей в исследуемые группы, описана этапность обследования 960 детей и подростков с проявлениями патологии пищеварительной, мочевыделительной систем и дисплазии соединительной ткани, с использованием биохимических маркеров, результатов инструментального исследования с последующим мониторингом состояния пациентов на фоне проводимой терапии и расчетом прогностической вероятности повышенного риска тяжелых вариантов исследуемой патологии.

Диагнозы хронического гастродуоденита, хронического пиелонефрита не ставились в соответствии с общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными критериями с использованием утвержденных классификаций данных заболеваний у детей. Установление ДСТ проводилось на основании совокупности фенотипических и висцеральных маркеров, дающая оценку 21 балл и более по методике Т.И. Кадуриной, определялся фенотип дисплазии.

Всем детям было выполнено общеклиническое исследование, УЗИ органов брюшной полости, сердца. Детям, предъявляющим жалобы на упорную изжогу, дискомфорт в верхних отделах пищеварительного тракта, проводились суточная рН-метрия. Наличие *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка оценивали с помощью уреазного теста, дыхательного «Хелик-теста».

Рентгеноурологическое обследование включало внутривенную урографию, микционную цистографию. Клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи выполнялись и оценивались в соответствии с общепринятыми критериями. Определялся уровень общей щелочной фосфатазы и ее костной фракции (остазы), а также остеокальцина в сыворотке крови, С-концевой телопептид; а также оценка уровня ММП,

наличие и количество аминокислот, уровень общего карнитина и его фракций в сыворотке крови, оксипролина, сульфатированных ГАГ.

При оценке эффективности ведения детей с дисплазией соединительной ткани и заболеваниями пищеварительного тракта и мочевыделительной системы с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов изучалась особенность терапевтического эффекта у пациентов с разными диспластическими фенотипами. К немедикаментозным методам относилось использование физиотерапевтического аппарата «Кивихол» для лечения ДЖВП.

Для сбора, хранения и обработки всей полученной информации была создана компьютерная база данных в программе Microsoft Office Excel 2010. Проверка распределения данных проводилась методами визуализации, а также с использованием критерия Шапиро-Уилкса. Для исследования статистической значимости взаимосвязей количественных переменных использовался корреляционный (линейный Пирсона или ранговый Спирмена) и регрессионный анализ. Для сравнения повторных измерений применен t-тест Стьюдента. Статистическая значимость различий между качественными переменными в группах и таблицах небольшой размерности оценивалась при помощи точного критерия Фишера.

В третьей главе «Диагностика дисплазии соединительной ткани у детей» в разделе «Оценка частоты встречаемости и степени выраженности гипермобильности суставов у детей г. Тверь» соискатель отмечает одномоментное обследование 564 детей и подростков от 3 до 17 лет с целью выявления ГМС. Отмечалось наличие у детей «щёлканья» в суставах, болевой синдром, гиперрастяжимость кожи, пятна пигментации или депигментации на коже; поражение костно-суставного аппарата. Установлено, что частота встречаемости ГМС значительно отличается в разных возрастных группах детей и характерна практически для всех детей 3-4 лет и большинства детей 5-7 лет. Выраженная ГМС характерна для высоких и худых подростков. Далее соискатель делает вывод, что ГМС и ДСТ не идентичные понятия и для постановки диагноза ДСТ требуется выявление ряда других фенотипических и висцеральных маркеров. ГМС не должна служить единственным или главным критерием.

В разделе «Анализ методов диагностики ДСТ у детей» проводилось сравнение различных авторских методик диагностики ДСТ у одного и того же контингента детей для выявления оптимального варианта. ДСТ в целом выявляется в 1,5 раза чаще при использовании таблиц Т.И. Кадуриной, чем методов Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой; выраженные проявления ДСТ – соответственно в 2,8 раза чаще. Автор считает наиболее приемлемым метод Т.И. Кадуриной для использования в условиях стационара или специализированного приема; методы Т. Милковской-Димитровой и Л.Н. Аббакумовой подходят для скрининговых исследований.

В разделе «Модификация диагностики ДСТ у детей» проведен анализ значимости в диагностике отдельных признаков ДСТ. В результате многочисленных расчетов разработана новая диагностическая методика ДСТ у детей, включающая наиболее часто встречающиеся внешние и висцеральные маркеры ДСТ с дифференцированной балльной оценкой в зависимости от степени выраженности и диагностической значимости симптома. Предложенная автором новая методика диагностики ДСТ у детей может быть использована с высокой точностью результата во всех случаях.

В первом разделе **четвертой главы** «Клиническая характеристика детей с дисплазией соединительной ткани» обследовано 396 детей, обратившихся за стационарной или амбулаторной помощью по поводу заболеваний пищеварительной и мочевыделительной систем. У всех пациентов определялся фенотип и степень выраженности симптомов ДСТ. Группу сравнения составили дети без признаков ДСТ. Соискателем установлено, что в группе детей с признаками ДСТ существенно чаще отмечались признаки вовлечения костной системы, кожи, сердечно-сосудистой системы. Для детей с ДСТ в большей степени характерны высокий рост и низкий ИМТ,

долихостеномелия, грыжи и кисты различной локализации. У них отмечается полиорганность изменений: в большинстве случаев обнаружено 10-15 маркеров несостоятельности СТ со стороны 5 и более систем организма, что следует учитывать при диагностике ДСТ.

Во втором разделе «Клиническая характеристика детей с учетом степени выраженности ДСТ» рассмотрены все дети с ДСТ по степени выраженности данного синдрома и разделены на 2 группы: со 2 и 3 степенью выраженности ДСТ. Большинство маркеров нарушения соединительной ткани отмечено у пациентов с ДСТ 3 степени, отражая полисистемность вовлечения. Многие стигмы ДСТ встречаются у половины детей с ДСТ 3 степени и лишь у четверти детей с ДСТ 2 степени. С одинаковой частотой встречаются: гемангиомы, невусы, spina bifida, аномалия Киммерли, экзостозы, вальгусные голени, неправильный прикус, ЭКХ, ПМК 1 ст., аллергические реакции и др. Все это диктует необходимость комплексного подхода к диагностике ДСТ.

В разделе «Клиническая характеристика обследованных детей с учетом диспластических фенотипов» 304 ребенка и подростка были разделены на группы с МФ (26,0%), ЭФ (28,9%) и НФ (45,1%). В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с одинаковой степенью нарушений соединительной ткани, но с разной соматической патологией также выявлены свои особенности в проявлениях признаков ДСТ. Так у детей с хроническим пиелонефритом кисты встречались в 2 раза чаще, чем в группе пациентов с хроническим гастродуоденитом. Более тяжелые варианты грыж имели место у детей с хроническим пиелонефритом. Таким образом, выявлены новые критерии ДСТ у детей: зубочелюстные аномалии, диастема и тремы, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, которые могут появиться у ребенка очень рано. Важно учитывать качество и сочетаемость различных проявлений ДСТ, оценивать внешние и внутренние маркеры, что предусматривает комплексный подход к диагностике ДСТ и определение диспластических фенотипов.

В пятой главе «Клинико-функциональные особенности заболевания пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани» в первом разделе «Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ» проводится сравнение течения хронического гастродуоденита у 224 детей (с ДСТ и без ДСТ) с учетом наличия и степени выраженности ДСТ. В полученных результатах автор указывает на наличие главной особенности заболеваний пищеварительной системы у детей с ДСТ - склонность к деструктивным процессам, более частые и более ранние эрозивно-язвенные поражения, которые могут носить распространенный характер и имеют тенденцию к рецидивам, длительному торпидному течению, хуже поддаются лечению, что важно учитывать при назначении терапии. Относительно чаще возникают эрозии, чем язвенные дефекты. Патологические варианты ГЭР (эрозивный) у детей с ДСТ отмечаются чаще. У пациентов с ДСТ чаще регистрируется деформация желчного пузыря, полипы верхних отделов пищеварительного тракта. Со стороны кишечника отмечается склонность к запорам функционального и/или органического генеза. Все перечисленные поражения пищеварительного тракта более выражены у пациентов с ДСТ 3 степени.

Во втором разделе пятой главы «Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей с разными диспластическими фенотипами» у 166 детей с ДСТ и патологией пищеварительной системы определялся диспластический фенотип и оценивались клинические особенности заболевания у каждого фенотипа ДСТ. Соискателем установлено: у детей с МФ и патологией пищеварительного тракта чаще, чем при других вариантах диспластических фенотипов встречаются кислый ГЭР, эрозивный эзофагит, в том числе с возникновением множественных эрозий в пищеводе и желудке, патология желудочно-пищеводного перехода, слоистая стенка и деформация желчного пузыря, долихоколон, имеется тенденция к большей частоте встречаемости гастроптоза. Для пациентов с ЭФ характерно относительно раннее возникновение хронического

гастродуоденита и эрозивно-язвенного поражения, в основном, в виде язвенной болезни ДПК и эрозивно-язвенного варианта гастродуоденита, перегибы и деформация желчного пузыря, билиарный сладж, функциональные запоры, спаечная болезнь. Для детей с НФ и хроническим гастродуоденитом характерны кислый и щелочной ГЭР, патология желудочно-пищеводного перехода, эрозивный эзофагит, ДГР, полипы верхних отделов пищеварительного тракта, в том числе с эрозированием слизистой.

В первом разделе **шестой главы** «Клинико-функциональные особенности заболевания мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани»- «Клинико-функциональные особенности хронического пиелонефрита у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ» представлены результаты обследования 142 пациентов с хроническим пиелонефритом, у 108 из которых отмечены проявления ДСТ. Результаты исследования: для пациентов с ДСТ характерна яркая клиническая манифестация хронического пиелонефрита, частые рецидивы заболевания. У каждого седьмого-восьмого пациента с хроническим пиелонефритом и ДСТ диагностирована *spina bifida*, которая сопровождалась более серьезными структурными нарушениями со стороны мочевыделительной системы при её локализации в пояснично-крестцовом отделе, чем в шейном. Рецидивирующий цистит у детей с ДСТ в 2/3 случаев является кистозным. Все перечисленные нарушения являются более выраженными у пациентов с ДСТ 3 степени: нефроптоз и ротация почек, нарушения строения чашечно-лоханочной системы, обширные очаги нефросклероза, чаще возникает артериальная гипертензия, анемия, встречаются гидронефроз, грыжи в более тяжелых вариантах, в т.ч. двухсторонние, рубцовый фимоз.

Клинико-функциональные особенности заболеваний мочевыделительной системы у детей с разными диспластическими фенотипами рассмотрены во втором разделе. Проведенные исследования позволили установить, что у детей с МФ в большей степени характерны стриктуры мочеточников, гидронефроз, нефроптоз; для детей с ЭФ – гипоплазия почек, удвоение чашечно-лоханочной системы, для НФ – ПМР. Автор указывает на наличие связи проявлений ДСТ с врожденными аномалиями развития мочевыделительной системы.

В первом разделе **седьмой главы** «Особенности обмена соединительной ткани у детей с дисплазией соединительной ткани» -«Показатели обмена соединительной ткани у детей с ДСТ» изучено у 180 детей с разными диспластическими фенотипами содержание в биологических жидкостях организма продуктов распада структурных компонентов, ферментов, участвующих в обменных процессах соединительной ткани (ММП, общей ЩФ и её костного изофермента, С-терминальный телопептид, сульфатированных ГАГ). В результате у детей с ДСТ выявлены изменения показателей обмена соединительной ткани по сравнению с детьми без ДСТ: у пациентов с ДСТ - повышение костной фракции щелочной фосфатазы, С-терминальный телопептида коллагена I типа, ММП-I крови, ГАГ мочи, свидетельствующие об активном метаболизме в костной ткани. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем биохимических показателей обмена костной ткани и фенотипическими проявлениями ДСТ со стороны костно-суставной системы. Предложенный новый показатель оценки изоферментов щелочной фосфатазы позволяет более точно выявлять имеющиеся биохимические нарушения. У пациентов с НФ отмечена высокая экскреция s-ГАГ с мочой, отражающая обменные нарушения, в большей степени связанные с состоянием протеогликанов и аморфного межклеточного вещества соединительной ткани. В то же время у пациентов с МФ и ЭФ на первый план выходят биохимические особенности, связанные с патологией белков соединительной ткани. У детей с ДСТ наблюдается дисбаланс многих показателей обменных процессов.

Во втором разделе «Содержание магния у детей с ДСТ» в проведенных исследованиях была продемонстрирована распространенная среди детей с ДСТ гипомagneмия, в большей степени характерна для пациентов с ДСТ 3 степени, наиболее низкие значения магния эритроцитов зафиксированы у детей с МФ и ЭФ.

Особенности аминокислотного спектра у детей с ДСТ были изучены в третьем разделе. В результате установлено, что у детей с ДСТ имеется повышенный катаболизм как белковых волокон (коллаген), так и гликопротеинов межуточного вещества соединительной ткани (высокие уровни ряда аминокислот в биологических жидкостях: пролина, аспарагина, оксипролина, входящих в состав коллагена, С-терминального телопептида, являющегося продуктом распада коллагена, ММП, ферментов, гидролизующих коллаген), повышена экскреция ГАГ с мочой, составляющих основу углеводно-белковых соединений аморфного межуточного вещества. Повышенные уровни костной фракции щелочной фосфатазы, неколлагенового белка остеокальцина подтверждают наличие активных процессов остеосинтеза и одновременно деградация костной ткани. При ДСТ 3 степени указанные изменения более выражены, чем при ДСТ 2 степени. Содержание большинства аминокислот у представителей разных фенотипов находилось в пределах референтных значений и было одинаковым за исключением пролина крови и оксипролина мочи, которые были выше у большинства детей с ЭФ.

«Особенности внутриклеточного энергообмена у детей в зависимости от наличия и степени выраженности ДСТ» изучались в первом разделе **восьмой главы «Особенности внутриклеточного энергообмена у детей с дисплазией соединительной ткани»**. У 77 детей определены уровни общего, свободного и связанного карнитина, рассчитан карнитиновый коэффициент (отношение связанного и свободного карнитина). Автором установлено, что уровень карнитина и общего, и отдельных фракций был ниже у детей с ДСТ (более низкий уровень клеточного энергетического обмена); дети с выраженной ДСТ не отличались от детей с умеренно выраженной ДСТ по средним значениям показателей в группах, связанный карнитин имел тенденцию к более высоким значениям у детей с ДСТ 3 степени. Низкие значения карнитинового коэффициента у большинства детей с ДСТ свидетельствуют о диспропорции в содержании связанного и свободного карнитина и могут быть отражением латентной формы относительной недостаточности цитоэнергетического статуса у пациентов с ДСТ.

Второй раздел – «Особенности внутриклеточного энергообмена у детей с разными диспластическими фенотипами»: проведен анализ показателей карнитина и его фракций у 59 пациентов с разными диспластическими фенотипами. Самые низкие значения общего и свободного карнитина характерны для пациентов с ЭФ. Показатели по уровню общего и свободного карнитина приближают пациентов с НФ к группе детей без ДСТ. Выявленные нарушения энергетического обмена могут свидетельствовать о наличии латентной формы энергетического дефицита у пациентов с ДСТ, что требует соответствующей коррекции.

Девятая глава «Влияние энерготропной терапии на состояние энергетического обмена у детей с ДСТ» и первый раздел – «Роль препаратов магния в лечении детей с ДСТ» посвящен коррекции гипوماгнемии у детей с ДСТ (получение препаратов Магнерот и Магний В6). Курс терапии во всех случаях составлял 4 недели. Выбор препарата для назначения осуществлялся по случайному принципу, как и выбор пациентов из группы с ДСТ и с гипوماгнемией. Анализ проведенных исследований по оценке эффективности лечения препаратами магния детей с ДСТ показал необходимость назначать пролонгированные и/или повторные курсы терапии данными препаратами детям с выраженной ДСТ, с МФ и ЭФ.

Второй раздел «Влияние энерготропной терапии на состояние внутриклеточного энергообмена у детей с ДСТ» демонстрирует результаты лечения детей с ДСТ. Патогенетически оправданным является назначение препаратов, улучшающих энергетический обмен в тканях, а именно витаминopodobного вещества L-карнитин (использован в виде препарата Элькар), который получили 77 детей. Назначался Элькар в качестве монотерапии в период ремиссии по основному заболеванию (хронический гастродуоденит, хронический пиелонефрит). Терапия длилась 30 дней. Эффективность энерготропной терапии анализировалась по клиническим, функциональным и биохимическим показателям (уровень карнитина). Все фракции карнитина увеличились во

всех группах детей, тенденция к более высоким значениям общего карнитина отмечена у детей с ДСТ 2 степени. У пациентов с ДСТ показатели фракций карнитина остались на более низком уровне, чем у детей без ДСТ. Самым большим был прирост всех фракций карнитина у детей с ЭФ. Разработан алгоритм приема Элькара: детям с ДСТ с разной степенью тяжести и разными диспластическими фенотипами.

В третьем разделе «Лечение детей с дискинезией желчевыводящих путей физиотерапевтическим методом» рассматривается физиотерапевтический метод лечения детей с ДСТ и различных клинических вариантов дискинезии ЖВП, предложенный автором, с помощью аппарата «Кивихол». Эта физиотерапевтическая методика может применяться самостоятельно или комбинироваться с лекарственной терапией. Результатом использования предложенного способа лечения ДЖВП у 56 подростков являются купирование болевого синдрома в большинстве случаев, уменьшение степени выраженности холестаза при гипокINETическом типе ДЖВП, нормализация моторики желчевыводящих путей, снижение риска формирования желчнокаменной болезни.

Четвертый раздел -результат создания соискателем «Программы ведения детей с заболеваниями пищеварительного тракта, мочевыделительной системы и ДСТ». Рекомендованы лечебно-реабилитационные мероприятия для пациентов с хроническим гастродуоденитом и ДСТ, при наличии ДЖВП показано использование аппарата «Кивихол». Разработан план диспансерного наблюдения за пациентами с хроническим гастродуоденитом, хроническим пиелонефритом, имеющими проявления ДСТ с введением курсов магнитотерапии, Элькара. Автором подчеркивается необходимость комплексного подхода в лечении детей с соматической патологией и ДСТ, персонификации ведения пациентов, что повысит эффективность профилактических и реабилитационных мероприятий.

Десятая глава «Прогностическая оценка риска развития тяжелых вариантов патологии пищеварительного тракта и мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани и трансплантация диспластических проявлений в онтогенезе».

В первом разделе «Прогностическая оценка риска развития эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта у детей с ДСТ» на основании анализа полученных в исследовании данных проведено моделирование расчёта вероятности (рисков) развития у детей тяжёлого поражения пищеварительного тракта (эрозивно-язвенного поражения), в зависимости от наличия и выраженности различных фенотипических и висцеральных признаков ДСТ. Автором установлен риск возникновения эрозивно-язвенных поражений у детей с патологией пищеварительного тракта с повышением в 5,1 раз при наличии ДСТ; факторами, повышающими вероятность более тяжелых вариантов патологии верхних отделов пищеварительного тракта, являются нарушения моторной функции (ГЭР, ДГР), что чаще бывает у детей с ДСТ (диспластическими вариантами МФ, ЭФ, НФ). Моделирование риска развития эрозивно-язвенного поражения у детей с патологией пищеварительного тракта позволяет дифференцировать подходы к ведению и лечению таких пациентов.

Во втором разделе «Прогностическая оценка риска развития тяжелого течения хронического пиелонефрита у детей с ДСТ» рассматривается возникновение повышенного риска развития тяжелого хронического пиелонефрита при наличии большого количества стигм ДСТ, когда возможность развития тяжелых вариантов заболевания резко возрастает: если имеются 7 стигм и более – в 16 раз, 9 стигм и более – в 20,9 раза. Установлены отдельные маркеры ДСТ у пациентов с разными диспластическими фенотипами, ассоциированные с тяжелыми вариантами хронического пиелонефрита: у детей с МФ установлена прямая корреляционная взаимосвязь с наличием деформации желчного пузыря, эктодермальных признаков; с ЭФ - с наличием грыж, кист, spina bifida, косоглазия; с НФ - прямая корреляционная взаимосвязь с наличием только одного признака – большим количеством маркеров несостоятельности соединительной ткани. На основании

проведенных исследований разработан алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов с ДСТ.

10.3. раздел главы «Динамика развития диспластических проявлений у детей в онтогенезе». В разделе приводятся результаты обследования детей разного возраста с разной патологией и наличием различных диспластических фенотипов в динамике, с момента рождения, когда не было отмечено ни одного маркера ДСТ и далее: у одних появлялись симптомы ДСТ, а у других, - нивелировались. Проведена оценка степени выраженности симптомов ДСТ у одних и тех же детей в 3 года, 6 и 14 лет. Значительная динамика симптомов отмечена у детей с костно-суставной патологией, прогрессирующие с возрастом. Замечено преобразование атопического дерматита на 1 году жизни в угревую сыпь, атрофические стрии в подростковом возрасте. Миопия с возрастом прогрессировала (астигматизм, ангиопатию сетчатки). Установлен факт трансформация состояний с повышенной стигматизацией, выявленных в 3 года, в полноценные проявления ДСТ 2 или 3 степени выраженности к подростковому возрасту. Особенно значимыми были прогрессирующие изменения со стороны внешних и висцеральных признаков ДСТ у пациентов с МФ, когда формирование этого фенотипа чаще всего происходило через этап повышенной висцеральной стигматизации: со стороны грудной клетки, органов зрения – увеличивающаяся миопия; у подростков обнаруживались пролапсы нескольких клапанов. Период вытяжения в 11-14 лет сопровождается появлением гастро- и нефроптоза. При склонности пациентов к заболеваниям органов пищеварения в 13-14 лет возникали эрозивно-язвенные поражения, в 15-16 лет – патология желудочно-пищеводного перехода, кислый ГЭР и эрозивный эзофагит; в 15-17 лет проявляется остеохондроз, у некоторых гидронефроз. Автор отмечает, что у детей с ЭФ формирование происходит чаще всего через стадию повышенной внешней стигматизации. У детей с НФ многие симптомы формируются позднее, через этапы повышенной внешней или висцеральной стигматизации. Описаны случаи трансформации одного фенотипа в другой. Статистически раздел не обработан, но автор считает возможным утверждать по приведенным результатам, что «детям с ДСТ типично прогрессивное развитие симптомокомплексов во времени».

В заключении соискатель излишне подробно, перегружая повторениями, излагает содержание работы.

Вопросы и замечания по содержанию диссертации:

Несмотря на перечисленные достоинства диссертации, большой объем исследований в ней имеются отдельные недоработки, которые вызывают ряд вопросов, но при этом не влияют на положительную оценку работы:

Глава 1.1. Отмечается небрежность в представлении истории вопроса ДСТ: интерес к проявлениям соединительнотканной несостоятельности имел место с времен Гиппократов. На высокую значимость роли соединительной ткани указывали работы И.И. Мечникова, А.А.Максимова, А.А. Заварзина. Автор посчитал сразу начать историю изучения соединительной ткани с результатов исследований А.А.Богомольца.

1.3. На стр.31 в разделе «ДСТ и сердечно-сосудистая система» очень мало приведено работ по изучению диспластикозависимых изменений со стороны сосудов, аневризмы не упомянуты вовсе. Но краткие сведения об аневризмах (только сосудов головного мозга) даны при описании патологии нервной системы.

1.4. На 29 стр. «Проявления ДСТ у детей с оксалатными нефропатиями изучено О.А. Игнатовой и соавт.»- видимо, речь идет об основополагающих работах в отечественной детской нефрологии всемирно известного профессора М.С.Игнатовой.

4.3. В третьем разделе четвертой главы «Клиническая характеристика обследованных детей с учетом диспластических фенотипов» 304 ребенка и подростка были разделены на группы с МФ, ЭФ, НФ. Изначально вызывает недоумение отсутствие в работе группы детей с повышенным порогом диспластической стигматизации (ППДС), динамику внешних и висцеральных признаков ДСТ этой группы пациентов автор

приводит в 10 главе, не обращаясь к доказательным статистическим методам, (используются определения «больше», «чаще», «нередко» и т.д.) Эти дети представлены как в группе пациентов с ДСТ, так и без ДСТ (стр.224). *Каким образом формировалась группа детей с ППДС?* Так как таблица 2. «Распределение обследованных на II этапе детей по группам» на стр. 44 во второй главе, - не содержит этой информации. *Как изучалась динамика клинических преобразований у детей с ППДС в разные возрастные периоды и подтверждалась статистически?* Таким образом результаты приведенных исследований не доказуемы, глубокий научный анализ подменяется импрессивным изложением неубедительных доводов и аргументов.

10.3. Название раздела «Динамика развития диспластических проявлений у детей в онтогенезе» на самом деле, соответствует названию «Динамика развития диспластических проявлений у детей, иллюстрирующих прогрессивные изменения различных систем и органов». Онтогенез – более общее понятие, включающее период развития организма от момента зачатия до смерти. Такой диапазон развития диссертантом не рассматривался. И, в целом, название этого раздела не может соответствовать его содержанию по сути.

Раздел 10.3. содержит рассуждения автора по результатам проводимого наблюдения, не сопровождающиеся цифровым подтверждением. Как пример, на 226 стр.(цитирую): «Неожиданным открытием были случаи трансформации одного фенотипа в другой. Так, наблюдение в катамнезе за ребенком с НФ показало, что на каком-то этапе (*на каком?*) у него увеличилось количество эктодермальных проявлений (*каких, сколько?*), присоединились типичные висцеральные маркеры (*какие, сколько?*) – в результате у него сформировался ЭФ...», - представленные результаты наблюдений не могут оцениваться как плоды научных исследований в связи с отсутствием конкретных данных, позволяющих провести математический анализ, статистическую обработку. Рис. 112. не является аргументом для формирования выводов: «говорить о континууме переходных состояний от наличия единичных маркеров через варианты с повышенной внешней или висцеральной стигматизации к развитию полисистемных проявлений ДСТ различной степени выраженности». Важность этого исследования дискредитируется небрежностью, поверхностным изложением, необоснованными выводами.

Стр. 259. Выводы, представленные диссертантом, очень громоздкие, не вполне совпадают с поставленными задачами.

Заключение.

Выявленные недостатки не снижают общего положительного впечатления от докторской диссертации И.И. Ивановой. Автор вполне успешно справился с задачами, поставленными им в работе. Диссертация является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе приведены научные результаты, позволяющие квалифицировать ее как серьезный шаг в изучении особенностей проявления ДСТ у детей с разными диспластическими фенотипами, разной степенью тяжести проявления дисплазии, имеющих соматическую патологию. Предложен авторский метод диагностики ДСТ у детей с патологией пищеварительной, мочевыделительной систем и разными диспластическими фенотипами. В работе убедительно продемонстрирована необходимость коррекции энергодефицита при ДСТ и представлен комплекс лечебно-диагностических программ, прогностическая модель формирования тяжелого течения заболеваний пищеварительной и мочевыделительной систем с разработкой комплексной программы диспансерного наблюдения. Полученные диссертантом научные результаты имеют существенное значение для российской науки и практики в области педиатрии. В заключении каждой главы сделаны четкие выводы. Рекомендации обоснованы. По актуальности, новизне, научно-практической значимости, степени достоверности результатов исследования и объему диссертационная работа Ивановой Ирины Игоревны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от

01.10.2018, с изм. от 26 октября 2022 г. N 2-пл/1), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.21. -педиатрия.

Д.м.н., профессор



Нестеренко З.В.

16.08.2023г.

Пенсионер, ранее профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, (812) 295-06-46, spb@gpmu.org

