

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
федеральное государственное  
бюджетное учреждение  
«Ивановский научно-  
исследовательский институт  
материнства и детства имени В.Н.  
Городкова»

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.  
тел.: 33-62-63; факс: 33-62-56;  
Эл. почта: [ivniimid@inbox.ru](mailto:ivniimid@inbox.ru)

« 30 » 09 2025 г. № \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ФГБУ «Ив НИИ М и Д им.  
В.Н. Городкова» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Малыш А.И. Малышкина

« 30 » 09 2025 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Маханёк Анны Алексеевны на тему: «Клиническая характеристика недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным генетическим профилем», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия.

#### Актуальность темы диссертационной работы

Недоношенные дети представляют собой особую группу пациентов, формирование здоровья которых после рождения сопряжено с развитием различных патологических состояний, способствующих инвалидизации в раннем возрасте. Ключевым фактором риска развития инфекционных осложнений является колонизация кишечника патогенными микроорганизмами, среди которых *Klebsiella pneumoniae*, вызывающая у недоношенных детей серьезные заболевания - от локальных воспалительных процессов до жизнеугрожающих состояний, таких как сепсис, менингит и некротизирующий энтероколит.

Колонизация кишечника *Klebsiella pneumoniae* способна инициировать инфекционный процесс, патогенетические механизмы которого опосредованы характеристиками бактериального штамма, такими как вирулентные свойства, антибиотикорезистентность, генетическая вариабельность. У недоношенных детей наблюдается морфофункциональная незрелость органов, заключающаяся в недостаточности защитных барьеров кишечника, связанная с нарушением целостности эпителиального слоя и формирования мукозального иммунитета, снижением продукции



антимикробных пептидов, а также с особенностями иммунного ответа, а именно низкой функциональной активностью клеток врожденного иммунитета, изменениями соотношения про- и противовоспалительных цитокинов.

Поскольку разные штаммы *Klebsiella pneumoniae* могут проявлять различную вирулентность и устойчивость к терапевтическим воздействиям, изучение генетического профиля этого возбудителя является важной задачей современной неонатологии. Вирулентность *K.pneumoniae* характеризуется набором генетических детерминант, кодирующих капсульные полисахариды (*K1, K2, K5, K20, K54, K57*), сидерофоры (энтеробактин (Ent), сальмохелин (Sal), азробактин (Aer) и ерсиниобактин (Ybt)), фимбрии и адгезины, гипермукоидный фенотип (*rmpA, rmpA2*), липополисахарид (ЛПС). В последние десятилетия наблюдается рост числа инфекций, вызванных гипервирулентными (*hvKP*) и полирезистентными штаммами (*CRKP, ESBL-продуценты*), что существенно осложняет лечение и увеличивает летальность пациентов высокой группы риска, к которым относятся недоношенные дети.

Необходимость углубленного изучения генов факторов патогенности штаммов *Klebsiella pneumoniae* диктуется высоким уровнем риска развития серьезных инфекций, повышенной антибиотикорезистентностью и сложностью диагностики во всех возрастных категориях. Комплексное изучение взаимодействия генетических характеристик возбудителя и иммунологического статуса недоношенных детей открывает перспективы для разработки предиктивных алгоритмов, создания персонализированных схем профилактики в педиатрии.

Все изложенное выше делает научно-исследовательскую работу Маханёк А.А. актуальной с точки зрения клинической практики, является особенно важной в связи с необходимостью оптимизации и персонификации выхаживания недоношенных новорожденных.

Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 18.11.2020 (протокол № 15).

### **Достоверность материала и степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертант Маханёк А.А. провела проспективное сравнительное когортное обследование 90 недоношенных детей, а также ретроспективный анализ микробиологического пейзажа в ОРИТ за 2020 – 2022 гг., включающий 1370 детей. Достоверность результатов в работе Маханёк А.А. обеспечивается комплексом современных клиничко - лабораторных (810 исследований), бактериологических (756), молекулярно-генетических (495), иммунологических (990), а также инструментальных методов исследования (1080), выполненных на сертифицированном оборудовании.

Степень обоснованности научных положений определяется дизайном исследования. В исследовании отражены критерии включения новорожденных в группы, а также невключения и исключения из исследования. Обоснованность научных положений соответствует поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании полученных результатов исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала.

В работе использованы современные методы математического анализа и статистики.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Научная новизна исследования подтверждается полученными результатами, которые вносят существенный вклад в современные представления об особенностях течения неонатального периода у недоношенных новорожденных при колонизации кишечника *Klebsiella pneumoniae* с разным набором генов.

Получены новые данные о статистически значимой связи между наличием у *K. pneumoniae* геноварианта *uge+fim* и развитием неонатальной желтухи, анемии, функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, низкими показателями по шкале Апгар, продолжительностью респираторной поддержки методом ВНСРАР, характерными изменениями лабораторных параметров (снижением уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, глюкозы, повышением общего и непрямого билирубина, концентрации мочевины).

У недоношенных детей с *K. pneumoniae* определена распространенность различных геновариантов - *uge* – 21,8%, *uge + fim* – 50,9%, *kfu + uge + fim* – 27,27% и доказано, что комбинация генов *uge+ fim* и *kfu+uge+fim* ассоциирована с длительной персистенцией микроорганизма до постконцептуального возраста (ПКВ) 37-40 недель.

Представлены данные о значимых изменениях в иммунном статусе недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*, а именно снижением уровня секреторного иммуноглобулина А в копрофилтрате, уменьшением абсолютного количества лейкоцитов и нарушением экспрессии маркеров активации моноцитов (*CD14+CD282+*, *CD14+CD284+*, *CD14+CD11b+*, *CD14+HLA-DR+*) в плазме крови, как при рождении, так и по достижению ПКВ 37-40 недель.

На основе комплексного статистического анализа представлены данные о том, что к предикторам колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде относятся абсолютное количество лейкоцитов, относительное число *CD14+HLA-DR+* и *CD14+CD11b+* моноцитов.

## **Теоретическая и практическая значимость результатов научного исследования**

Полученные в диссертационном исследовании Маханёк А.А. данные представляют большой научный интерес и имеют высокую прогностическую значимость. На основании иммунологических, бактериологических, молекулярно-генетических исследований разработан и внедрен в практическую деятельность алгоритм обследования недоношенных детей для выявления группы риска по развитию клебсиеллезной инфекции.

Предложен способ прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде на основании иммунологических параметров (абсолютное количество лейкоцитов, относительное число CD14+HLA-DR+ и CD14+CD11b+ моноцитов) с расчетом прогностического индекса по формуле  $PI = 9,78 - X_1 \times 0,054 - X_2 \times 0,056 - X_3 \times 0,10$ , где: 9,78 – константа,  $X_1$  – абсолютное количество лейкоцитов,  $10^9/л$ ;  $X_2$  – относительное число CD14+HLA-DR+ моноцитов, %;  $X_3$  – относительное число CD14+CD11b+ моноцитов, % (Патент на изобретение № 2793050). На основании расчетного прогностического индекса (PI) осуществляется стратификация риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных новорожденных: при значениях  $PI > 0$  – констатируется высокая вероятность колонизации, при значениях  $PI < 0$  – относится к группе минимального риска. Чувствительность предлагаемого способа составляет 76,93%, специфичность – 89,47%. Эффективность способа составляет 84,38%.

Основные результаты исследования доложены на научно-практических конференциях, в том числе всероссийского уровня и с международным участием. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 публикаций в изданиях из перечня ВАК, 4 из которых по специальности «Педиатрия»; получен 1 патент на изобретение.

## **Внедрение в клиническую практику и рекомендации по практическому применению результатов проведенного исследования**

Полученные в ходе исследования данные и разработанный алгоритм обследования являются доступными в практическом использовании специалистами: врачами-неонатологами и анестезиологами-реаниматологами перинатальных центров, родовспомогательных учреждений, в также могут быть рекомендованы к использованию в учебном процессе на кафедрах педиатрии и неонатологии в медицинских ВУЗах, научно-исследовательских институтов.

Результаты диссертационного исследования Маханёк А.А. успешно внедрены в клиническую практику родового отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (г. Екатеринбург). Материалы диссертационного исследования используются в педагогическом процессе для обучения ординаторами по

специальности «неонатология» на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (г. Екатеринбург).

### **Структура и оформление диссертации**

Диссертация изложена в традиционном стиле на 125 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений. Библиографический указатель включает 162 источника, из которых 96 отечественных и 66 зарубежных. Работа содержит 26 таблиц, иллюстрирована 9 рисунками.

### **Соответствие автореферата содержанию диссертации**

Автореферат содержит основное содержание диссертации Маханёк А.А., оформлен в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.11-2011, иллюстрирован 15 рисунками и 1 таблицей, включает все необходимые разделы, в том числе положения выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Научные положения соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21. – Педиатрия.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний к работе Маханёк Анны Алексеевны нет.

В ходе работы над отзывом возникли вопросы.

1. Каков процент колонизации *Klebsiella pneumoniae* детей основной группы происходил внутриутробно, и какой постнатально? Была ли выявлена зависимость особенностей генотипа возбудителя от варианта инфицирования?

2. Проведено ли исследование генотипа материнского возбудителя? Выявлена ли взаимосвязь генотипа материнского возбудителя *Klebsiella pneumoniae* и генотипа возбудителя, выделенного у ее новорожденного ребенка?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Маханёк Анны Алексеевны на тему «Клиническая характеристика недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным генетическим профилем» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – выявление клинико-лабораторных и иммунологических особенностей недоношенных детей в неонатальном периоде в зависимости от колонизации кишечника различными генетическими вариантами *Klebsiella pneumoniae* для оптимизации и персонализации ведения данной категории пациентов, что имеет важное значение для медицины, а именно для педиатрии.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов работа Маханёк Анны Алексеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (в актуальной редакции), которые

предъявляются к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Маханёк А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационного исследования Маханёк Анны Алексеевны на тему «Клиническая характеристика недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным генетическим профилем» обсужден и утвержден на заседании кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3, дата 30.09.2025).

Заведующий отделом  
неонатологии и клинической неврологии  
детского возраста, профессор кафедры  
акушерства и гинекологии, неонатологии,  
анестезиологии и реаниматологии  
ФГБУ "ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова"  
Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент Харламова Наталья Валерьевна

Подпись Харламовой Н.В. заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова»  
Минздрава России  
к.м.н.

Е.А. Матвеева  
30.09.2025

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
153045, Российская Федерация, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.,  
тел. 8(4932)33-62-63,  
эл. почта: [ivniimid@inbox.ru](mailto:ivniimid@inbox.ru),  
[www.niimid.ru](http://www.niimid.ru)

