

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Пановой Людмилы Дмитриевны на диссертационную работу Маханёк Анны Алексеевны на тему «Клиническая характеристика недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным генетическим профилем», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор, з.д.н. РФ  
Чистякова Гузель Нуховна

**Актуальность темы диссертации.** Актуальность темы представленного исследования не вызывает сомнений и определяется, прежде всего, её практической направленностью. За последние годы успехи в оказании неонатальной помощи привели к увеличению выживаемости недоношенных детей, тем не менее, данная когорта детей по ряду причин имеют высокий риск перинатальных и неонатальных инфекций, ухудшающих прогноз их дальнейшего развития.

Содержание работы Маханёк Анны Алексеевны посвящено изучению влияния генетического профиля *Klebsiella pneumoniae* у недоношенных новорожденных на течение неонатального периода. Проблема колонизации кишечника недоношенных детей *Klebsiella pneumoniae* является одной из значимых и сложной в современной педиатрии. Дети, рожденные преждевременно, составляют группу риска по колонизации кишечника условно-патогенной микрофлорой, вследствие анатомо-физиологических особенностей желудочно-кишечного тракта, незрелой иммунной системы, а также отсутствия «золотого часа» и раннего прикладывания к груди матери,



госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, которое сопровождается множеством медицинских вмешательств (ИВЛ, катетеризацией сосудов, парентеральным и энтеральным питанием, частым назначением антибактериальной терапии). В результате вышеизложенных причин нарушается естественный баланс кишечного микробиоценоза, что способствует размножению патогенных микроорганизмов, повышает риск их транслокации через кишечную стенку и создает предпосылки для генерализации инфекционного процесса, особенно у недоношенных детей с незрелыми защитными механизмами.

*Klebsiella pneumoniae* может вызывать тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания различных органов и систем (сепсис, пневмония, менингит, инфекции мочевыводительных путей, некротизирующий энтероколит и другие), клинические проявления которых зависят, в том числе и от вирулентности штамма. Наличие генетических профилей *Klebsiella pneumoniae* определяет различия в патогенности и чувствительности к антибиотикам, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечению каждого клинического случая.

На сегодняшний день опубликован ряд исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических маркеров вирулентности и антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Однако, в литературе остается недостаточно работ, изучающих влияние различных генетических профилей *KP* на клинические особенности течения неонатального периода у недоношенных детей (сроки развития инфекционной и/или сопутствующей патологии, длительность респираторной поддержки и госпитализации в стационаре, период носительства микроорганизма).

Таким образом, актуальность диссертационного исследования имеет большое научное значение и практическое применение, поскольку

полученные данные позволят углубить знания о клинической характеристике недоношенных детей с *KP* с различным генетическим профилем в неонатальном периоде и на основании иммунологических показателей разработать алгоритм обследования новорожденных.

**Степень обоснованности научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Маханёк А.А.** обусловлена достаточным объемом диссертационного материала, программой исследования, соответствующей поставленным задачам, применением современных и высокоинформативных методов исследования, адекватных методов статистической обработки, не вызывает сомнений.

В исследование вошло 90 недоношенных новорожденных: из них 55 детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* и 35 детей без *Klebsiella pneumoniae*. Представлен простой, четкий и понятный графический дизайн исследования, и описание его этапов, соответствующий современным принципам доказательной медицины. Все использованные в диссертационной работе методы исследования современны и информативны. Цель работы сформулирована ясно и логично, полностью отражая суть исследования. Автором поставлено четыре задачи, которые конкретизируют этапы достижения цели и определяют структуру работы. Результаты работы представляются новыми, статистически значимыми, хорошо иллюстрированными. Проведён комплексный статистический анализ данных, который позволил обосновать основные положения, выносимые на защиту. На его основе сформулированы выводы, которые соответствуют поставленным задачам, обобщают полученные результаты и практические рекомендации, имеющие прикладное значение для исследуемой сферы. Результаты работы представляются новыми, статистически значимыми, хорошо иллюстрированными. Основные материалы представлены и обсуждены на конгрессах (Екатеринбург, 2020, 2021), многочисленных научно-практических конференциях (Уфа, Москва,

Екатеринбург, 2021; Екатеринбург, Красногорск, 2022; Санкт Петербург, 2023; Екатеринбург 2024), в том числе с международным участием (Москва, 2021, 2023; Иваново, 2022), I-ой интернет-конференции "Покровские чтения" (2021г.) и опубликованы в рецензированных журналах.

### Научная новизна

Диссертационная работа Маханёк А.А. расширяет данные о взаимосвязи между клиническими и лабораторными данными у недоношенных детей и *K. pneumoniae* с геновариантом *uge+fim*, включая неонатальную желтуху, анемию, функциональные расстройства ЖКТ, а также с изменениями лабораторных показателей (снижение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, глюкозы; повышение билирубина и мочевины). Получены новые данные о распространенности генетических детерминант *K. pneumoniae* у недоношенных детей (*uge* –21,8%, *uge + fim* – 50,9%, *kfu + uge + fim* – 27,27%). Впервые диссертантом выявлено, что наличие в штаммах *K. pneumoniae* *uge + fim* обеспечивает длительную колонизацию кишечника и подчеркивает потенциальную роль этих генов в формировании длительного носительства и, возможно, в повышении риска инфекционных осложнений. В ходе исследования выявлено снижение как локального иммунного ответа (уменьшение уровня секреторного IgA) так и показателей врожденного иммунитета (*CD14+CD282+*, *CD14+CD284+*, *CD14+HLA-DR+*, *CD14+CD11b+*) у детей, колонизированных *K. pneumoniae* вне зависимости от гестационного возраста при рождении и по достижению постконцептуального возраста (ПКВ) 37-40 недель. В рамках выполненной работы определены наиболее информативные иммунологические показатели (абсолютное количество лейкоцитов, относительное число *CD14+HLA-DR+* и *CD14+CD11b+* моноцитов), позволяющие прогнозировать риск колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде. Предложен алгоритм обследования недоношенных детей, позволяющий оптимизировать

персонифицированные подходы к мониторингу и профилактике инфекций, вызванных *K. pneumoniae* у недоношенных новорожденных.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты расширяют представления о течении неонатального периода у детей, рожденных преждевременно, колонизированных *K. pneumoniae* с различным генетическим профилем. На основании проведенного статистического анализа и выявленных иммунологических, бактериологических, молекулярно-генетических исследований, предложен алгоритм обследования недоношенных детей, позволяющий выделять группу риска по развитию клебсиеллезной инфекции. Практическая значимость заключается в возможности прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* в клинической практике врачей акушер-гинекологов в родовом отделении, анестезиологов-реаниматологов в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и неонатологов в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей.

### **Достоверность и апробация результатов исследования**

Достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций и заключения диссертационной работы подтверждается достаточным объемом и репрезентативностью выборки детей, рожденных сроком гестации (ГВ) 28-36 недель 6 дней, распределением их по группам, способами статистической обработки с использованием современного пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26. Диссертационная работа полностью соответствует заявленной цели, все поставленные задачи выполнены. Результаты исследования представлены на вышеуказанных всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 публикаций в изданиях из перечня ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 4 из

которых - по специальности «Педиатрия»; получен Патент РФ на изобретение (опубликован 28.03.2023 Бюл. 10).

Результаты диссертационного исследования используются ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (Екатеринбург) в практической деятельности родового отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, так же в педагогическом процессе при проведении практических занятий с клиническими ординаторами по специальности «неонатология».

### **Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации**

Диссертация Маханёк Анны Алексеевны написана в традиционном стиле на 125 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 9 рисунками, что в полной мере отражает содержание работы. Список литературы включает 162 источника, в том числе 96 отечественных и 66 иностранных публикаций.

Во введении показано современное состояние проблемы и обоснована актуальность исследования. Сформулированы цель, задачи исследования, вынесены три положения выносимые на защиту, представлены научная новизна и практическая значимость, данные по апробации и внедрении результатов исследования в практическую деятельность.

В обзоре литературы диссертант проводит комплексный анализ современных научных представлений об этапах становления микробиоценоза кишечника у недоношенных детей, критических периодах колонизация желудочно-кишечного тракта в условиях морфофункциональной незрелости организма, а также двусторонней взаимосвязи между формированием микробиоты и развитием иммунной системы. Особое значение придавалось работам по изучению вирулентных свойств *K. pneumoniae* и значению клинических проявлений в виде конкретных инфекционных патологий, вызванные данным микроорганизмом, что позволило глубоко исследовать

изучаемую проблему. Обзор литературы написан грамотным научным языком, с учетом критического анализа работ по изучаемой проблеме. В результате проведенного анализа литературы, автором сделан вывод о том, что несмотря на длительную разработку проблемы, мало изученными остаются вопросы влияния *K. pneumoniae* (КР) с генами вирулентности на течение неонатального периода у недоношенных детей. Оценка вирулентных свойств генов КР в неонатальной практике необходима для оптимизации диагностики, своевременного лечения инфекций, вызванных *K. pneumoniae*.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» автором детально описывается методика исследования, отражены социальные аспекты, особенности течения беременности и состояние здоровья женщин, родивших недоношенных детей. Методы исследования современны и в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам исследования. В выборку были включены дети в ГВ 28-36 недель 6 дней с 2020 по 2022 гг. для общей когорты, которые разделены на группы детей в зависимости от колонизации кишечника *K. pneumoniae*. Сформированы критерии включения, исключения и невключения.

В главе 3 изложены результаты собственного исследования, посвященные детальному анализу клинической картине недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с различными геновариантами. В рамках диссертационного исследования было проведено диагностическое обследование новорожденных, включающее: лабораторный комплекс (развернутый гематологический и биохимический анализы крови), бактериологический анализ с определением антибиотикорезистентности, современные молекулярно-генетические исследования (ПЦР-диагностика), иммунологические показатели, инструментальные методы (ультразвуковые и рентгенологические). Проанализирована структура заболеваемости недоношенных детей с момента рождения и до достижения ПКВ 37-40 недель. Изучены особенности формирования микробиоты кишечника,

врожденный и местный иммунитеты у наблюдаемых детей. Таблицы и графики наглядно демонстрируют результаты исследования. Материалы главы изложены грамотно, логично. Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает

На основании иммунологических показателей (абсолютное количество лейкоцитов, относительное число CD14+HLA-DR+ и CD14+CD11b+ моноцитов), был патентован способ прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* и разработан алгоритм обследования недоношенных детей. Клинические примеры подчеркивают ценность диссертационной работы.

В заключении автор подводит итоги проделанного исследования, корректно обсуждает собственные позиции, сопоставляя их имеющимися литературными данными, обосновывает основные научные положения. Логически сформулированы выводы и практические рекомендации, соответствующие поставленным задачам. Практические рекомендации могут быть внедрены в клиническую практику.

#### **Соответствие содержанию автореферата основным положениям диссертации**

Оформление автореферата соответствует существующим требованиям. Содержание автореферата полностью отражает содержание работы.

#### **Замечания по диссертации**

В целом диссертационная работа является самостоятельным законченным трудом, представляющим теоретический, клинический и практический интерес, заслуживает положительной оценки, имеет значительную практическую значимость. Хорошо иллюстрирована таблицами, графиками и рисунками, которые наглядно помогают представить данные работы и выводы. Диссертация написана грамотным медицинским и научным языком.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся незначительные стилистические погрешности и погрешности в оформлении не уменьшают научно-практическую значимость исследования и, в большинстве своем, были исправлены в процессе работы.

В первом выводе было бы рационально привести конкретные цифры и статистически значимые различия показателей.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответ на следующие вопросы:

1. Отмечали ли Вы отягощенный соматический анамнез по наличию хронических заболеваний урогенитального тракта у матерей обследуемых детей? Если да, то было ли статистически значимое различие между группами исследования?

2. Была ли разница в колонизации КП в зависимости от способа родоразрешения?

3. Почему в исследование Вы не включили недоношенных с гестационным возрастом менее 28 недель?

4. Вывод 1: У всех недоношенных детей с *K. pneumoniae* с генами *kfu+uge+fim* регистрируется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Выходили ли данные показатели за рамки допустимых референсных значений для данного постконцептуального возраста или только отличались статистически значимо от показателей сравниваемых групп?

5. Снижение АЛТ, отмеченное на 10-14 сутки у недоношенных, колонизируемых *K. pneumoniae*, имеет ли какое-либо клиническое или прогностическое значение или это просто констатация факта?

6. Почему при оценке функциональных нарушений ЖКТ вы не приводите частоту колик у младенцев изучаемых групп?

7. Вы отмечаете высокую частоту искусственного и смешанного вскармливания в изучаемых группах. А была ли попытка выделить детей

только на грудном вскармливании и сравнить колонизацию *K. pneumoniae* с группой, находящихся на искусственном вскармливании?

### Заключение

Диссертационная работа Маханёк Анны Алексеевны на тему «Клиническая характеристика недоношенных – детей, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным генетическим профилем», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является самостоятельным завершённым научно-квалификационным трудом, в котором решена задача, имеющая важное значение для медицинской науки, в частности, педиатрии – определение клинико-лабораторных показателей риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде.

По своей научной новизне, практической ценности и актуальности диссертационное исследование Маханёк Анны Алексеевны, выполненное под руководством д.м.н., проф., з.д.н. РФ Чистяковой Гузель Нуховной соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г. в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Маханёк А.А. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России),

доктор медицинских наук– 14.01.08 (3.1.21):

Панова Людмила Дмитриевна

*Панова* \_\_\_\_\_ 09 \_\_\_\_\_ 2025г.

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных.



*Л. Д. Панова*  
Завещаю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ  
Минздрава России \_\_\_\_\_  
подпись

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3. Телефон: 8 (347) 272-37-51. Факс 8 (347) 272-37-51. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Официальный сайт: <http://www.bgmy.ru/>