

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела педиатрии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области» Хавкина Анатолия Ильича на диссертацию Бердникова Андрея Анатольевича на тему: «Проницаемость тонкой кишки и нутритивный статус детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия

Актуальность выполненного исследования

Проницаемость кишечника, обеспечивая селективный транспорт питательных веществ и предотвращая трансэпителиальную миграцию антигенов, токсинов и патогенных микроорганизмов, становится ключевым элементом в поддержании постоянства внутренней среды. Нормальное функционирование кишечного барьера обеспечивается способностью к адаптивной регуляции экспрессии специфических белков, таких как зонулин, окклюдин и клаудины, определяющих плотность межклеточных контактов. Ввиду выше сказанного, можно говорить о кишечном барьере как о важнейшем звене в цепочке адаптационных механизмов, которые максимально напряжены в критические периоды онтогенеза, например, в период новорожденности и первый год жизни ребенка. Отдельные факторы, такие как сокращение срока гестации, переход на искусственное вскармливание и применение антибактериальной терапии, потенциально могут оказать негативное воздействие на целостность кишечного барьера у младенцев.

Гастроэнтерологические симптомы у новорожденных могут быть как следствием незрелости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и проявлением

транзиторных состояния, но также и первыми симптомами генерализации инфекционного процесса или реализации некротизирующего энтероколита. При этом адекватно организованное с учетом анатомо-физиологических особенностей энтеральное вскармливание является основой выхаживания недоношенных и маловесных детей, и в значительной степени улучшает краткосрочные и долгосрочные исходы. Известно, что начало энтерального кормления в первые 72 часа жизни снижает длительность госпитализации у недоношенных, а также связано с лучшими показателями физического и нервно-психического развития на первом году жизни. Стоит отметить, что функциональные нарушения ЖКТ в младенчестве – фактор риска развития рецидивирующих абдоминальных болей, синдрома раздражённого кишечника, нарушений нутритивного статуса, поведенческих и когнитивных проблем в старшем, а также значительно снижают качество жизни семей, осуществляющих уход за ребенком. Несмотря на, казалось бы, различные заболевания ЖКТ, отмеченные выше, существуют общие патогенетические механизмы, расшифровка и понимание которых может лечь в основу качественной диагностики и выработки эффективных терапевтических стратегий. На сегодняшний день существуют различные взгляды на патогенез функциональных нарушений ЖКТ у новорождённых. Одной из перспективных теорий является феномен «дырявой кишки» – состояние, связанное с повышенной проницаемостью кишечной стенки. Современные исследования демонстрируют изменения кишечной проницаемости у новорожденных при некротизирующем энтероколите, активно ведется поиск высокоспецифичных и чувствительных маркеров данной патологии и на сегодняшний день в центре научного внимания Claudin-2 и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein - I-FABP). При этом отмечается недостаточность исследований, посвященных изучению кишечной проницаемости у здоровых младенцев, в том числе недоношенных, не перенесших в неонатальном периоде тяжелых заболеваний ЖКТ, что отдаляет перспективу внедрения новых маркеров в широкую

клиническую практику. Уточнение физиологической вариативности кишечной проницаемости может способствовать оптимизации организации энтерального вскармливания и как следствие улучшению исходов выхаживания данной группы пациентов.

В связи с вышеизложенным, научная работа Бердникова Андрея Анатольевича, посвященная изучению кишечной проницаемости и нутритивного статуса у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя является актуальной и современной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые установлены концентрации Claudin-2 и I-FABP у недоношенных детей, рожденных на поздних сроках гестации (33-36 недель) и доношенных младенцев в первые месяцы жизни. Определены факторы, влияющие на состояние кишечного барьера, и как следствие на концентрацию Claudin-2 и I-FABP, у детей первых месяцев жизни. Установлено, что степень гестационной зрелости ребенка обратно связана с содержанием Claudin-2 в сыворотке крови. Выявлены гастроэнтерологические симптомы (метеоризм, срыгивание и слизь в стуле), ассоциированные с повышением значения I-FABP. Антибактериальная терапия и характер вскармливания не оказывали влияния на уровень Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни. Впервые выявлено, что нутритивный статус детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни не коррелирует со значениями концентрации маркеров проницаемости кишечника Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови. Установлено, что у детей первых месяцев жизни независимо от гестационного возраста при рождении, присутствие в клиническом статусе признаков сниженной толерантности к энтеральной нагрузке ассоциировано с повышением концентрации циркулирующего I-FABP. На основании результатов исследования впервые разработана программа ЭВМ, позволяющая оценить концентрацию маркеров проницаемости кишечника,

Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови, с учетом клинико-анамнестических данных новорожденного.

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

Цель исследования адекватно сформулирована и способствует оценке значимости маркеров проницаемости кишечного барьера у новорожденных с различным гестационным возрастом для прогнозирования гастроэнтерологических нарушений. Для достижения поставленной цели и решения задач исследования использованы известные в клинической практике и новые современные высокочувствительные лабораторные методы, и современные методы статистической обработки данных. Основные выводы исследования обеспечены обширностью выборки и первичного материала, тщательностью его количественного и качественного анализа, системностью исследовательских процедур и согласованностью разработанного дизайна поставленной цели и задачам исследования. Установленные автором закономерности сопоставимы с результатами различных исследований и свидетельствуют о высокой научной и практической значимости работы.

Опубликованные печатные работы полностью отражают значение тематики исследования, целесообразность используемых методик, содержат основные результаты и обосновывают научные положения диссертации. Пять из десяти публикаций изданы в ведущих изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией России, что подчеркивает научный и практический интерес к проведенному исследованию и высокий уровень рецензирования, пройденный при публикации данных работ. Наличие статей, опубликованных в высокорейтинговых отечественных изданиях, позволяет говорить о наличии результатов, обладающих достаточной достоверностью и научной новизной для представления в журналах международной базы данных SCOPUS. Наличие свидетельства о государственной регистрации базы данных и

программы для ЭВМ подчеркивает основательный подход исследователя при проведении исследования.

Значимость для науки и практики, возможные корректные пути их использования

Научно-исследовательская работа Бердникова А.А. обладает значительной ценностью для практической медицины. В исследовании автор проводит оценку концентрации Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей, не имеющих тяжелых заболеваний ЖКТ, что способствуют формированию референсных интервалов для данных биомаркеров, и приближает реализацию перспективы внедрения их внедрению в широкую клиническую практику. Автором определены значения Claudin-2 и I-FABP у детей первых месяцев жизни, не имеющих гастроэнтерологических жалоб, а также динамика значений биомаркеров у детей, в клиническом статусе которых отмечены симптомы интолерантности к энтеральной нагрузке. Рекомендации, разработанные диссертантом, используются в клинической практике отделений патологии новорожденных БУЗ ВО ВОДКБ№1, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей БУЗ ВО ВОКБ№1 Перинатальный центр и в учебном процессе на кафедрах факультетской и паллиативной педиатрии, госпитальной педиатрии, неонатологии и педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России в обучении по программам специалитета и при подготовке кадров высшей квалификации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованных сокращений, списка литературы и приложений. Текст диссертации в достаточной степени иллюстрирован и содержит 20 рисунков, представленные 47 таблиц, позволяют сформировать полное

понимание цифровых данных. Библиографический указатель включает 186 источников (56 отечественных и 130 иностранных).

Диссертант обосновывает актуальность выбранной темы исследования, проводит анализ степени её изученности, а также чётко формулирует основную цель работы и конкретные задачи, направленные на достижение этой цели, на основании четко обозначенных нерешенных вопросов и актуальности продолжения исследований, описанных в главе «Обзор литературы».

В главе «Материалы и методы исследования» автор представляет дизайн исследования, характеристику пациентов. Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа проведена в дизайне проспективного сплошного исследования с двумя группами, включившего 115 детей в возрасте от рождения до 1,5 месяцев. При проведении проспективного наблюдения, дети разделены на 2 группы в зависимости от степени доношенности. Перед проведением исследования автором проведено доказательство репрезентативности выборки, объем клинического материала достаточный. Клинические и статистические методы исследования, используемые Бердниковым А.А., оптимальны в решении поставленных задач. Тщательность и рациональность статистической обработки с использованием современных математических методов не позволяют усомниться в качестве проведения исследования и полученных результатов.

Результаты исследования, представленные в 3 главе диссертации изложены в научном стиле, последовательно и логично. В 4 главе представлена разработанная автором программа для ЭВМ, которая в очередной раз подчеркивает практическую значимость работы и поиск диссертантом решения вопроса отсутствия референсных показателей, изучаемых биомаркеров кишечной проницаемости.

В 5 главе «Обсуждение результатов» автор сравнивает и обосновывает данные полученные в ходе проведения диссертационной работы. Импонирует

наличие сведений об имеющихся ограничениях проведенного исследования, что подчёркивает исследовательскую зрелость, объективность и критическую оценку полученных данных. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов работы и полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Единичные орфографические ошибки и стилистические неточности не снижают ценность диссертации. Автореферат полностью соответствует требованиям, отражает основные результаты, выводы, положения диссертации, включает список опубликованных автором печатных работ.

В рамках дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы:

1. Как Вы объясняете отсутствие повышения Claudin-2 у новорожденных со сниженной переносимостью энтерального кормления?

2. Claudin-2 и I-FABP маркеры проницаемости тонкого кишечника, в Вашей работе изучается концентрация этих белков у детей с различными гастроэнтерологическими симптомами, в том числе и при срыгиваниях. Поясните пожалуйста, связь данного клинического симптома с изменением кишечной проницаемости.

Заключение

Диссертационная работа Бердникова Андрея Анатольевича на тему: «Проницаемость тонкой кишки и нутритивный статус детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации», выполненная под руководством доктора медицинских наук Бавыкиной Ирины Анатольевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия, является завершённой научной квалификационной работой, которая содержит решение важной научной задачи современной педиатрии, а именно определение роли маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP у новорожденных с разной степенью гестационной

зрелости в углублении понимания механизмов формирования и функционирования кишечного барьера у младенцев, что способствует разработке новых подходов в диагностике и лечении различных состояний у новорожденных.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Бердников А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21.Педиатрия.

Главный научный сотрудник отдела педиатрии

ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»,

доктор медицинских наук (14.01.08 - педиатрия)

профессор

Анатолий Ильич Хавкин

А. Хавкин

«01» *апреля* 2025 год

Подпись доктора медицинских наук Хавкина А.И. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета

ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»,

доктор медицинских наук

Анна Евгеньевна Черкасова



ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», 141009, Российская Федерация, Московская Область, Россия, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, с1, тел.: +7 (498) 699-53-00, e-mail: mz_nikid_info@mosreg.ru, оф. сайт: <https://nikid.ru>