

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор

Иванов Дмитрий Олегович

« 7 » _____ 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России) о научно-практической ценности диссертационной работы Бердникова Андрея Анатольевича на тему «Проницаемость тонкой кишки и нутритивный статус детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Постоянство внутренней среды поддерживается благодаря содружественной работе многих систем, в том числе и кишечного эпителиального барьера. В норме эпителиальный барьер кишечника защищает организм от проникновения антигенов токсинов и как следствие проявляет протективные свойства в отношении развития воспаления, аллергии, а также способствует усвоению питательных веществ, и тем самым занимает ключевое место в нутритивном обеспечении. В связи с радикальной

сменой характера питания после рождения (переход от гематотрофного типа питания у плода к лактотрофному типу у новорожденного) меняется и роль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в регулировании гомеостаза. Проницаемость кишечника у детей первых месяцев жизни подвергается значительным изменениям, на нее могут оказывать влияние такие факторы как гестационный возраст, характер вскармливания, объем терапевтических вмешательств, а также различные патологические процессы – в первую очередь некротизирующий энтероколит (НЭК). Проницаемость кишечника в аспекте диагностики, прогнозирования тяжести течения НЭК широко изучается и является актуальным вопросом современной педиатрии, при этом остается неясной физиологическая вариативность проницаемости кишечной стенки у новорожденных и детей первых месяцев жизни, что ограничивает глубину понимания основных механизмов развития патологии ЖКТ у данной группы детей. Раскрытие, анализ и интерпретация данных процессов могут лечь в основу качественной диагностики и выработки эффективных терапевтических и профилактических стратегий многих заболеваний, развивающихся у детей первых месяцев жизни.

В работе автор диссертации решил важный научно-практический вопрос своевременной педиатрии, а именно оценка проницаемости кишечника у детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации.

В связи с вышеизложенным диссертация Бердникова А.А. на тему «Проницаемость тонкой кишки и нутритивный статус детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации» является актуальным научно-практическим исследованием.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе проведена оценка проницаемости тонкой кишки у детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации. Анализируется

динамика уровня маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни. Впервые дается сравнительная характеристика концентрации Claudin-2 и I-FABP у детей, рожденных на 33-36 неделе гестации, и доношенных младенцев, не перенесших в первые месяцы жизни тяжелых заболеваний ЖКТ.

Автором 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, а гастроэнтерологические симптомы (метеоризм, срыгивание и слизь в стуле) – с повышением I-FABP. Установлено, что назначение антибактериальных препаратов и искусственное вскармливание не оказывали статистически значимого влияния на концентрацию биомаркеров. Полученные автором результаты дают основание рассматривать данные маркеры как независимые от характера вскармливания в первые месяцы жизни.

По результатам исследования установлено, 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, что дает основание для последующих исследований с более длительным сроком наблюдения достаточным для реализации эффекта.

На основании полученных данных о наличии связи повышенного уровня концентрации I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя, в клиническом статусе которых отмечены симптомы сниженной толерантности к энтеральному кормлению, автором доказано, что реализация гастроэнтерологических симптомов обусловлена изменениями транскалеточного пути кишечной проницаемости.

Следует отметить, формирование группы недоношенных детей, не опирающееся на принятую периодизацию преждевременно рожденных детей

по гестационному возрасту, является смелым исследовательским шагом, расширяющим представления об изучаемых явлениях среди различных, но близких по степени морфофункциональной зрелости групп недоношенных детей (умеренных и поздних недоношенных). Это представляет безусловный научный интерес в аспекте полного отсутствия исследований сосредоточенных на изучении кишечной проницаемости в норме и при патологии у детей старше 32 недель гестации.

Важным практическим итогом работы является программа ЭВМ «Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024691353 от 20.12.2024), позволяющая оценить концентрацию маркеров проницаемости кишечника Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови с учетом клинико-анамнестических данных детей.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Бердникова А.А. выполнялась в рамках основных направлений научной деятельности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации по проблеме «Педиатрия».

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертация Бердникова А.А. носит прикладной характер и представляет несомненный интерес для науки и практического здравоохранения. Результаты диссертационного исследования вносят значимый вклад в понимание фундаментальных основ формирования, динамики изменений и влияния ряда факторов на формирование кишечного барьера.

В работе проведен детальный анализ факторов влияющих на уровень маркеров кишечной проницаемости у детей первых месяцев жизни: установлено, что уровень Claudin-2 снижается по мере увеличения гестационного возраста, что делает целесообразным учет значений Claudin-2 в оценке зрелости кишечного барьера.

Выявлено статистически значимое повышение концентрации I-FABP у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя, имеющих сниженную переносимость энтеральной нагрузки в первые месяцы жизни, что может быть полезным при принятии решения в сложных клинических ситуациях, связанных с наращиванием объемов энтерального кормления.

Результаты проведенного исследования, а именно разработанные база данных «Взаимосвязь срока гестации при родоразрешении с гастроэнтерологической симптоматикой и нутритивным статусом в неонатальном периоде» (RU 2024623425, 06.08.2024) и программа для ЭВМ «Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных» (RU2024691353, 20.12.2024) могут использоваться для создания единого регистра пациентов, входящих в группу риска по возникновению заболеваний, связанных с нарушением проницаемости тонкой кишки уже с первых месяцев жизни, что в значительной степени способствует профилактике, своевременной терапии и улучшению исходов при данной патологии, а также предоставляет возможность оценки уровня Claudin-2 и I-FABP в конкретном клиническом случае.

Все вышеизложенное подтверждает значимость диссертационной работы для практической медицины.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне и имеет важное значение для решения актуальных задач, связанных с профилактикой, диагностикой и терапией заболеваний, связанных с изменением кишечной проницаемости у детей в первые месяцы жизни. Все научные положения и выводы диссертации четко аргументированы, строго обоснованы и достоверны. Выводы диссертации закономерно вытекают из

анализа результатов исследования. Основные научные положения, защищаемые автором, сформулированы четко, имеют бесспорное научное и практическое значение в педиатрии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные автором результаты свидетельствуют о высокой практической ценности предложенных подходов к определению маркеров проницаемости кишечника Claudin-2 и I-FABP у детей первых месяцев жизни в оценке степени переносимости энтерального кормления, что позволяет персонафицировать стратегии энтерального вскармливания на основании функционального состояния кишечного барьера и способствует улучшению исходов выхаживания недоношенных и маловесных новорожденных.

Результаты работы используются в практической деятельности лечебных учреждений и внедрены в клиническую практику отделений патологии новорожденных БУЗ ВО ВОДКБ№1, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей БУЗ ВО ВОКБ№1 Перинатальный центр. А также включены в учебный процесс 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.

Разработки автора могут быть рекомендованы для включения в учебные программы высших медицинских учебных заведений, в том числе последипломного образования.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен обзор литературы, составлены дизайн исследования, проведен сбор и анализ анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных, интерпретация,

изложение полученных данных, статистический анализ, публикация результатов, в том числе, в соавторстве с научным руководителем, написание текста диссертации. Все дети, включенные в исследование, осмотрены автором, им проведена оценка физического развития, определены симптомы снижения переносимости энтеральной нагрузки.

Бердников А.А. обобщил весь материал и написал статьи. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях.

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

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается соблюдением основных принципов доказательной медицины, адекватным применением современных статистических методов обработки данных. Основные результаты работы были представлены на конференциях различного уровня, включая международный.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования представлены в автореферате и в отражающих содержание диссертации 10 научных работах, в том числе 5 статьях в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, 2 из которых входят в международную базу цитирования данных SCOPUS, получены свидетельства о государственной регистрации базы данных и программы для ЭВМ. Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК и написана хорошим литературным языком.

**Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом,
замечания по оформлению**

Диссертация написана в классическом стиле, изложена на 143 страницах компьютерного текста, достаточно иллюстрирована и включает в себя 47 таблиц и 20 рисунков. Работа состоит из введения, 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. В список литературы включено 186 библиографических источников, в том числе — 56 отечественных и 130 зарубежных авторов.

Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы и логичны. Работа базируется на достаточном числе исходных данных. По каждой главе в работе автор сделала четкие выводы. Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. В заключении подводятся итог выполненной диссертационной работы. Диссертационная работа Бердникова А.А. оформлена в соответствие с требованиями ГОСТ 7.0.11—2011. Работа заслуживает положительной оценки.

Аннотация полно отражает основное содержание диссертационного исследования. В ней содержится описание материалов и методов исследования, представлены выводы и практические рекомендации, что позволяет полной мере оценить научную новизну и практическую значимость работы.

Критических замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Учитывая пионерский характер работы, в порядке дискуссии, хотелось бы задать несколько вопросов диссертанту:

1. Чем обусловлена нестандартная возрастная периодизация, использованная в вашей работе?
2. В качестве маркеров кишечной проницаемости в работе использованы Claudin-2 и I-FABP. На что Вы опирались при выборе данных показателей? Маркером каких еще процессов в кишечной стенке является I-FABP белок?
3. Установлено, что показатели кишечной проницаемости (Claudin-2) в ПМВ 40-41 недель у недоношенных с гестационным возрастом 33-36 недель не достигают значений у доношенных в неонатальном периоде. На Ваш взгляд, данные особенности носят адаптационный или патологический характер? Предположите, в каком возрасте происходит уравнивание обсуждаемых показателей у детей, рожденных преждевременно, и в срок?
4. Какие симптомы нарушения толерантности к энтеральной нагрузке принимались в качестве диагностически значимых и чем был обусловлен данный выбор? Не связаны ли эти нарушения толерантности к энтеральной нагрузке с транзиторной лактазной недостаточностью недоношенных? Какие механизмы взаимосвязи нарушения кишечной проницаемости и нарушения толерантности к энтеральной нагрузке вы предполагаете?
5. Какие искусственные формулы использовались для питания недоношенных детей?

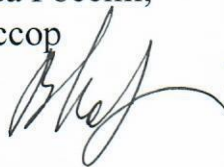
Заключение

Таким образом, диссертация Бердникова Андрея Анатольевича на тему: «Проницаемость тонкой кишки и нутритивный статус детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – определение функционального состояния кишечного барьера у детей первых месяцев жизни на основании оценки маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови, а также роли кишечной проницаемости в развитии интолерантности к энтеральной нагрузке у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни, что имеет важное значение для педиатрии.

По своей актуальности, научной новизне, научно-практической значимости диссертация Бердникова Андрея Анатольевича на тему: «Проницаемость тонкой кишки и нутритивный статус детей первых месяцев жизни в зависимости от срока гестации» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), а сам автор Бердников А.А. достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. педиатрия (медицинские науки).

Заключение заслушано, обсуждено и одобрено на заседании кафедры пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № ~~18~~ от «~~7~~» ~~04~~ 2025 года.

Заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(14.01.08 - педиатрия)



Новикова Валерия Павловна

Подпись доктора медицинских наук Новиковой В.П. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,
кандидат филологических наук, доцент



Могилева Ирина Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России), 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, улица Литовская, 2; Тел.: +7 (812) 295-06-46, e-mail: spb@gpmu.org, оф. сайт: <https://gpmu.org>