

ОТЗЫВ

официального оппонента, д.м.н., профессора **Волосникова Дмитрия Кирилловича** на диссертационную работу Шакировой Ксении Павловны «Особенности течения раннего постнатального периода и реакции иммунитета у недоношенных детей при орофарингеальном введении молозива», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология и 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы исследования.

На сегодняшний день, учитывая высокую частоту рождаемости детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, остро встает вопрос о совершенствовании технологий выхаживания глубоко недоношенных новорожденных. Согласно политике естественного вскармливания Всемирной организации здравоохранения ребенок должен быть приложен к матери сразу же после рождения, но морфофункциональная незрелость недоношенных детей при рождении и необходимость проведения комплекса первичной реанимационной помощи обуславливает трудности осуществления контакта «кожа к коже», в связи с вышеизложенным, актуально изучение методов, которые могли бы заменить естественное прикладывание к груди. Исследование Шакировой К.П. посвящено изучению способа орофарингеального введения молозива, который начинает внедряться в практическую деятельность неонатологов и создает огромный интерес в плане оценки его влияния на течение раннего постнатального периода.

Таким образом, диссертационное исследование Шакировой К.П. посвященное особенностям течения раннего постнатального периода и реакции иммунитета у недоношенных детей при орофарингеальном введении молозива является актуальным, перспективным как с теоретической, так и практической точки зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Шакировой К.П. не вызывает сомнений. Для исследования автором использован достаточный объем выборки: проведено обследование 129 недоношенных детей

(гестационный возраст 24-36 недель). На первом этапе было выполнено проспективное сравнительное когортное исследование, с разделением детей в зависимости от срока гестации; на втором – сравнительное рандомизированное исследование недоношенных детей в зависимости от применения технологии орофарингеального введения молозива. В работе использованы современные методы клинико-инструментального, иммунологического, биохимического, биофизического исследования. Для статистической обработки полученных данных использованы адекватные методы статистического анализа с учетом типа распределения переменных, статистическая обработка осуществлялась с помощью Microsoft Excel 16.0 для Windows 8, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 23. Все научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, изложены четко и конкретно. Выводы и практические рекомендации достоверны, аргументированы и отвечают поставленной цели и задачам.

Достоверность и новизна полученных результатов.

На основании проведенного исследования в диссертационной работе Шакировой К.П. было выявлено снижение фагоцитарной способности нейтрофильных гранулоцитов и продукции секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах у недоношенных детей 24-27 недель при рождении и в постконцептуальном возрасте 37-40 недель. В динамике постнатального периода наблюдается повышение функциональной активности моноцитов у всех недоношенных детей, вне зависимости от гестационного возраста. На основании современных иммунологических методов исследования выявлены ранние прогностические маркеры для оценки риска реализации инфекционных заболеваний в неонатальном периоде и разработаны – «Способ раннего прогнозирования инфекций специфичных для перинатального периода у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела» (приоритетная справка № 2020115642 от 12.05.2020) и «Способ раннего прогнозирования развития неонатальной пневмонии у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела» (приоритетная справка № 2020115632 от 12.05.2020), а также получен патент на изобретение «Способ ротоглоточного

(орофарингеального) двукратного введения молозива недоношенным детям с экстремально низкой массой тела» (патент РФ на изобретение № 2709258 от 17.12.2019), «

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Результаты диссертационной работы Шакировой К.П. значимы как для теоретической, так и для практической медицины. Проведенные автором исследования расширяют представления об особенностях врожденного иммунитета и микробной колонизации недоношенных детей различного гестационного возраста с момента рождения и до постконцептуального возраста 37-40 недель, и дополняют имеющиеся знания по данной проблеме.

Результаты, полученные при использовании способа орофарингеального введения молозива, показали, что данная технология способствует коррекции транзиторной гипогликемии, сокращению продолжительности парентерального питания, достижению более высоких весовых показателей, снижению частоты инфекционных заболеваний. Метод используется в клинической практике отделений ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России.

В результате проведенного исследования выявлены прогностические маркеры инфекционно-воспалительных заболеваний в неонатальном периоде (CD14+282+, фагоцитирующие нейтрофильные гранулоциты, С-реактивный белок), на основании которых созданы математические модели для выделения групп риска по развитию инфекций, специфичных для перинатального периода и неонатальной пневмонии. Предложенный алгоритм обследования недоношенных новорожденных от сверхранних и ранних преждевременных родов, на основании разработанных способов прогнозирования инфекционных заболеваний в неонатальном периоде, позволяет подобрать рациональную тактику антибиотикотерапии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ. В изданиях, рекомендованных ВАК – 6 статей, индексируемых в Международной базе данных (Scopus) – 3, два патента на изобретение.

Оценка содержания работы. Диссертационная работа

Шакировой К.П. написана в традиционном стиле: состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 164 источника (52 отечественных, 112 зарубежных). Работа изложена на 130 страницах, иллюстрирована 43 таблицами и 8 рисунками.

Цель исследования сформулирована корректно.

Поставленные задачи раскрывают цель работы.

В главе 1 «Современное состояние проблемы формирования патологии, иммунитета, микробной колонизации и актуальные технологии выхаживания недоношенных детей» представлены новые данные о заболеваемости недоношенных детей, особенностях микробной колонизации, иммунной системы, влиянии орофарингеального введения молозива на реализацию иммунных реакций.

В Главе 2 «Материалы и методы исследования». Для решения поставленных задач использованы современные методы исследования. Объем выборки достаточный. На первом этапе диссертационной работы группы сформированы на основании гестационного возраста детей, на втором этапе – по принципу использования орофарингеального введения молозива. Применяемые методы соответствуют этическим стандартам медицинских исследований.

В Главе 3 проведен подробный анализ состояния здоровья женщин, особенностей акушерского анамнеза, течения беременности. Проанализирована заболеваемость недоношенных детей, исследованы показатели общего анализа крови, биохимические параметры крови, кислотно-основного состояния и газового гомеостаза, антибактериальная терапия, респираторная поддержка, характер вскармливания в динамике постнатального периода до достижения постконцептуального возраста 37-40 недель.

В Главе 4 дана подробная оценка выявленным закономерностям формирования микробной колонизации, изменения показателей моноцитарного звена (CD14+CD282+ и CD14+CD284+, CD14+HLA-DR,

CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+), фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов, содержания секреторного иммуноглобулина А и цитокинов TNF- α и IL-4 в копрофильтратах у недоношенных детей различного гестационного возраста. Продемонстрировано, что во всех группах детей с момента рождения до постконцептуального возраста 37-40 недель происходит увеличение доли условно-патогенной микрофлоры и наблюдается выраженный дефицит бифидо- и лактобактерий. Автор заключает, что данный факт обусловлен проводимой антибактериальной терапией и снижением частоты грудного вскармливания.

При анализе местного гуморального иммунитета было установлено, что наименее защищенными являются глубоконедоношенные дети, рожденные от сверхранных преждевременных родов, что указывает на морфофункциональную незрелость этих детей.

При оценке функциональной активности моноцитов у большинства недоношенных детей к постконцептуальному возрасту 37-40 недель регистрировалась повышенная экспрессия маркеров активации моноцитов. У детей с гестационным возрастом 24-27 недель содержание фагоцитирующих клеток было наименьшим.

При изучении особенностей микробной колонизации кожи, носовой полости, ротоглотки и нижних дыхательных путей недоношенных детей показано, что микрофлора данных локусов на протяжении всего периода обследования представлена грамположительными кокками.

Изучена микрофлора и концентрация sIgA в молозиве и грудном молоке. Наиболее высокое содержание sIgA выявлено в молоке матерей, родоразрешенных в гестационном сроке 24-27 недель.

В главе 5 проведена оценка эффективности применения метода орофарингеального введения молозива у недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 24-27 недель. По результатам исследования был разработан патент по способу орофарингеального введения молозива. Продемонстрировано, что у детей, получавших молозиво орофарингеально, отмечается снижение продолжительности парентерального питания, коррекция гипогликемии, снижение частоты инфекционных заболеваний в

раннем неонатальном периоде, достижение более высоких весовых показателей, увеличение концентрации секреторного IgA в копрофильтратах.

Основные положения и результаты диссертационного исследования апробированы на научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, форумах регионального и федерального уровней.

В заключении автор проводит анализ полученных результатов в сопоставлении с современными литературными данными.

Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме. Замечаний по оформлению работы нет.

В процессе ознакомления с работой возникли вопросы уточняющего характера:

1. Почему молозиво вводилось в объеме 14 капель?
2. Можно ли данный способ введения молозива назвать пероральным, или он именно орофарингеальный?
3. Как можно объяснить влияние введения молозива на иммунные механизмы?
4. Физическое развитие недоношенных новорожденных вы оценивали по Fenton, 2013. Насколько масса-ростовые параметры соответствовали их гестационному возрасту при рождении и постконцептуальному возрасту: были ли дети со ЗВУР, малые к сроку гестации и т.д.

Заключение. Диссертация Шакировой Ксении Павловны «*Особенности течения раннего постнатального периода и реакции иммунитета у недоношенных детей при орофарингеальном введении молозива*» представляет собой законченную самостоятельно выполненную научно-квалификационную работу, которая имеет существенное значение для специальностей клиническая иммунология, аллергология и педиатрия (медицинские науки). В исследовании определена роль орофарингеального введения молозива на показатели ранней постнатальной адаптации и иммунологические параметры недоношенных детей, родившихся в сроке гестации 24-27 недель. Расширены представления о иммунных реакциях у недоношенных детей различного гестационного возраста и разработан

алгоритм обследования недоношенных детей для оценки риска реализации инфекционных заболеваний в неонатальном периоде.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.09 – клиническая иммунология и аллергология и 14.01.08 – педиатрия.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной
педиатрии, клинической иммунологии и
аллергологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

 Д.К. Волосников

Подпись д.м.н., проф. Волосникова Д.К. заверяю
начальник управления кадров ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Минздрава России



 В. Казакова

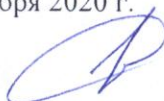
Адрес организации: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава России: 454092, Российская
Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail:
<http://www.chelsma.ru/>

Отзыв официального оппонента поступил «09» декабря 2020 г.
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02



И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «09» декабря 2020 г.
Соискатель



К.П. Шакирова