

ОТЗЫВ

официального оппонента Никитиной Ирины Леоровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Маяцкой Татьяны Александровны на тему: «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования

Научное исследование Т.А.Маяцкой посвящено решению важной для клинической медицины проблемы, относящейся к оптимизации алгоритмов оказания помощи детям, рожденным от матерей с гестационным сахарным диабетом, на основании наблюдения за ростом и развитием детей данной группы и анализом особенностей их микробиома.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) представляет собой одно из часто встречающихся состояний, сопровождающихся развитием обменных нарушений, в т.ч. гипергликемии, впервые выявленной во время беременности. Аномальный метаболизм матери с ГСД может оказывать влияние на формирование органов и систем плода и, в конечном итоге, по данным наблюдения различных исследователей, способен привести к отсроченным дисфункциональным процессам у ребенка после рождения и отдаленным влияниям на метаболизм и физическое развитие в будущем.

Несомненно, что наиболее изученным и обсуждаемым осложнением для плода при ГСД матери в ответ на гипергликемию является диабетическая фетопатия (ДФ), требующая интенсивного лечения не только в раннем неонатальном периоде, но и в последующие годы жизни. Наиболее частыми проявлениями ДФ являются макросомия, диспропорция телосложения, пороки развития, диспластические изменения отдельных органов, метаболические нарушения (гипогликемия, гипокальциемия, гипопроотеинемия, полицитемия), патологическая незрелость всех органов и от систем. В условиях «мягкой» гипергликемии, характерной для ГСД, также важны отдаленные последствия поражения систем организма у потомства, такие как ожирение и метаболический синдром. Однако катамнез детей, подростков, взрослых, рожденных матерей с ГСД, в настоящее время исследован недостаточно.

Актуальными в настоящее время являются исследования, направленные на изучение роли нарушений кишечного микробиома в возрастании числа ассоциированных с нарушениями питания заболеваний (ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет), которые могут быть ассоциированы не только с влиянием факторов окружающей среды и наследственной предрасположенностью. Кишечная микробиота выполняет в организме человека целый ряд важнейших функций: защитные, трофические (структурные) и метаболические. Благодаря прогрессу в области знаний о

микрoэкологии кишечника и ее роли в генезе широкого спектра обменно зависимых заболеваний изменилась парадигма в подходе к пониманию их патогенеза и принципов борьбы с ними.

Учитывая, что проблема избыточного веса в настоящее время затрагивает совершенно “нетрадиционные” периоды жизни человека, например, младенчество, возрастает интерес к кишечной микробиоте новорожденных (например, меконий, который ранее считался стерильным), а также детей до 3 лет, так как именно период раннего детства является критическим для её формирования, при этом иммунологическая толерантность к приобретенной в раннем возрасте микрофлоре сохраняется всю жизнь. В настоящее время связь кишечной микробиоты новорожденных и детей раннего возраста, рожденных от матерей с нарушениями углеводного обмена, с последующим формированием патологических состояний (ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность и др.) практически не исследована. Таким образом, изучение с использованием современных методов молекулярной генетики нарушений микробиома кишечника и влияния дисбиоза на соматическое здоровье у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, является актуальной задачей, решению которой посвящена диссертация Т.А. Маяцкой.

Таким образом, изучение с использованием современных методов молекулярной генетики нарушений микробиома кишечника и расширение представлений о влиянии дисбиоза на соматическое здоровье и развитие детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД позволит оптимизировать алгоритмы диспансерного наблюдения и персонифицировать программы оказания помощи в данной группе, что составляет высокую научную актуальность и практическую значимость исследования Татьяны Александровны Маяцкой.

Научная новизна исследования

Наиболее существенными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования Т.А. Маяцкой.

Автором проведен детальный анализ клинической презентации состояния здоровья детей, рожденных от матерей с ГСД, с точки зрения из роста, развития, соматической заболеваемости, метаболического и нутритивного статуса. Представлены уникальные данные по особенностям видового состава и метаболической активности кишечного микробиома у данной когорты детей при помощи современных высокотехнологичных методов исследования. Получены новые данные о том, что у детей, рожденных от матерей с ГСД, микробиом кишечника отличается высоким биоразнообразием за счет условно-патогенной флоры с потенциально патогенными свойствами и сапрофитов, и высокой протеолитической активностью данных микроорганизмов, что может оказывать негативное воздействие на организм ребенка в целом.

В исследовании Маяцкой Т.А. выявлена значимая взаимосвязь нарушений углеводного и жирового обменов с дисбиотическими

нарушениями микрофлоры кишечника, что может свидетельствовать о том, что качественные и количественные изменения микробиома кишечника с активацией протеолитических и патогенных свойств условно-патогенной флоры могут быть предикторами развития метаболического синдрома, манифестации сахарного диабета 2 типа, ожирения у данной когорты детей.

Полученные результаты послужили научным обоснованием разработки алгоритма диагностики нарушений микробиома кишечника и тактики ведения детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

Приоритетность результатов работы подтверждается ее комплексным характером, заключающимся в аналитическом наблюдении детей с периода новорожденности на протяжении всего периода раннего возраста с точки зрения их развития и соматического статуса в ассоциации со становлением и функциональной активностью кишечного микробиома и прогнозированием риска неблагоприятного влияния отдельных микробных групп на здоровье детей, рожденных от матерей с ГСД.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В представленной к публичной защите диссертационной работе Т.А.Маяцкой представлен и обоснован целый ряд новых, важных для практического здравоохранения результатов.

Автором охарактеризованы клинические, микробиологические особенности когорты детей, рожденных от женщин с ГСД. Значимым для практики положением, обоснованным автором диссертации, является рекомендация проведения детям раннего возраста, рожденным от матерей с ГСД, ежегодной комплексной диагностики не только обменных заболеваний, но и нарушений кишечного микробного баланса, используя биохимическое исследование кала для оценки его метаболической активности и полногеномное NGS-секвенирование 16S рПНК для оценки качественного состава. Автором доказано преимущество данного метода перед стандартным бактериологическим методом с позиции высокой информативности и точности.

В результате исследований автором доказано, что особенности дисбиотичного микробиома кишечника и его функциональной активности, выявленные у обследованных детей, носят системный характер с преимущественным влиянием на основные обменные процессы макроорганизма, с риском формирования неспецифического воспаления в стенке толстой кишки и возможностью манифестации сахарного диабета у детей, рожденных от матерей с ГСД. На основании математического анализа результатов исследования установлено, что отклонения в соматическом статусе у данной когорты детей сопровождаются дислипидемией (за счет тенденции к повышению холестерина сыворотки крови и нарушения соотношения его фракций), диспротеинемией (за счет повышения α -2 и снижения β -2 глобулинов) и нарушением углеводного обмена (гипогликемия в периоде новорожденности, с последующей тенденцией к повышению

показателей гликемии в сыворотке крови к 3 годам), что может приводить к развитию инсулинорезистентности на фоне повышенной протеолитической активности микробиома кишечника.

Результаты проведенного исследования внедрены в работу врачей – неонатологов и педиатров амбулаторных и стационарных медицинских учреждений, а также используются в учебном процессе при обучении в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Достоверность и обоснованность результатов исследования и общая характеристика работы

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне сравнительного когортного открытого ретро- и проспективного исследования.

Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы. Исследование выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений (обследовано 494 ребенка от рождения до 3 лет жизни, из которых 206 пациентов прошли комплексное биохимическое и бактериологическое исследование микробиоценоза кишечника).

Диссертация иллюстрирована достаточным количеством рисунков, таблиц, выполнена на материале с применением современных методов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, полностью отражающих основную идею диссертационного исследования, 7 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Также зарегистрированы 2 патента на изобретение. Работа изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», глав собственных исследований, клинического примера, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы. В работе представлено 52 таблицы и 15 рисунков. Список литературы включает 124 источника из них 24 отечественных и 100 зарубежных авторов. Текст диссертации написан хорошим литературным языком.

Во введении убедительно обосновывается актуальность диссертационного исследования, излагаются его цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Цель работы - совершенствовать диагностику нарушений микробиома кишечника

при помощи метода полногеномного секвенирования ампликона 16S рРНК для определения более качественного и количественного видового состава микробиома кишечника и показать влияние дисбиотически измененного микробиома на состояние здоровья детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом - полностью отвечает названию: «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом». Задачи работы сформулированы четко и конкретно, их решение соответствует установленной цели исследования.

Обзор литературы соответствует современным данным о состоянии проблемы и содержит анализ патогенеза, не только клинических проявлений патологических состояний у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, но и влияния микробиома кишечника на организм человека. Соответственно поставленным задачам автор диссертации описывает микробиом и его роль в жизненно-важных регуляторных процессах человека, особенности передачи микробиоты от матери с отягощенным преморбидным фоном плоду, обсуждает влияние дисбиотичного микробиома на здоровье человека в целом.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором четко представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, приведены примеры использования современных методов диагностики дисбиоза микробного баланса и статистической обработки данных.

Третья глава, изложенная на 71 странице, знакомит читателя с результатами собственных исследований. В подглавах 3.1 и 3.2 – Маяцкая Т.А. дает клиническую характеристику и представляет сравнительные данные по этиологической структуре и частоте встречаемости соматической патологии у детей раннего возраста, рожденных от матерей с ГСД, по сравнению с детьми контрольной группы, рожденных от женщин, не имеющих ГСД. На основании результатов исследования автор диагностирует, что новорожденные от матерей с ГСД имеют высокий риск срыва адаптации в раннем неонатальном периоде за счет диабетической фетопатии (30,8%), макросомии (26,1%), морфофункциональной незрелости (23,3%), поражения нервной (26,3%) и дыхательной (13,3%) систем. В динамике до 3х лет дети данной когорты имеют склонность к избыточной массе тела (23,1%), паратрофии, проявлению неврологической симптоматики (23,8%). В дальнейшем автор проводит анализ и демонстрирует особенности метаболического обмена у детей от матерей с ГСД с рождения до 3х лет, описывает результаты лабораторных исследований. Материал хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками. Представлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных.

В подглаве 3.3 диссертант анализирует особенности становления микробиома кишечника у новорожденных от матерей с ГСД в первые 5 дней жизни и описывает его видовую представленность, изученную двумя различными методами – стандартным бактериологическим и

высокотехнологическим секвенирование 16s рРНК. Маяцкая Т.А. проводит сравнительный анализ полученных результатов и представляет убедительные данные по преимуществу одного метода перед другим.

В ходе работы также оценены метаболические особенности дисбиотически измененного микробиома, взаимодействие кишечных бактерий между собой в микробном консорциуме, и с основными обменными процессами макроорганизма. Результаты лабораторных показателей представлены в виде диаграмм. При статической обработке материала установлено, что у детей, рожденных от матерей с ГСД, отмечается высокое биоразнообразие микробиома за счет условно-патогенной флоры с потенциально патогенными свойствами (представители Firmicutes) и сапрофитов с рождения и сохраняется до 3 лет. При этом подчеркивается, что выявленная высокая протеолитическая метаболическая активность такой дисбиотичной микробиоты кишечника прогностически неблагоприятна в связи с риском увеличения продукции токсических веществ и нарушением целостности кишечного барьера. Одновременно показано, что индигенная микрофлора, оказывающая положительное влияние на сохранение баланса внутри микробного консорциума и отвечающая за его восстановление, представлена скудно на протяжении всего раннего детства у детей от матерей с ГСД, в отличие от детей от матерей без нарушений углеводного обмена, у которых микробиом является стабильным и отвечает всем законам становления здорового микробиома кишечника на данном этапе развития.

В подглаве 3.4 диссертант представляет клинический пример, демонстрируя в полном объеме результаты проведенных лабораторных исследований, анализируя степень влияния дисбиотичного микробиома кишечника на соматическое здоровье ребенка в будущем.

Закключение характеризует всю актуальность проведенного исследования и подтверждает необходимость изучения данной темы. Выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом. Практические рекомендации четки, понятны и лаконичны.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. В 16 публикациях Т.А. Маяцкой достаточно полно отражены основные результаты данного исследования, 7 из которых в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальностям 3.1.21. – Педиатрия

Закключение

Диссертационная работа Маяцкой Татьяны Александровны на тему «Особенности микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора

медицинских наук, профессора Харитоновой Любови Алексеевны, и содержит новое решение актуальной задачи, направленной на совершенствование диагностики нарушений микробиома кишечника у детей раннего возраста, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, что имеет существенное значение для педиатрии и детской гастроэнтерологии.

По своей новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.21– Педиатрия.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, (14.00.09 – Педиатрия)
профессор, заведующая кафедрой детских болезней
с клиникой лечебного факультета ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский

центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ

Никитина

Никитина Ирина Леоровна

« 14 » мая 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Никитиной И.Л.

«заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ

«НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Минздрава России, д.м.н., профессор



Григорьев
Григорьев Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. +7 (812) 702-37-30; e-mail: fmrc@almazovcentre.ru