

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора Бургасовой Ольги Александровны на диссертационную работу Дзотцовой Элины Сергеевны на тему «Клинико-патогенетическое обоснование коррекции антибиотик-ассоциированных нарушений микробиома при острых респираторных инфекциях у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Острые респираторные инфекции продолжают оставаться актуальной проблемой во всем мире и в Российской Федерации. В педиатрической практике ОРИ составляют основу в структуре заболеваемости. Известно, что большинство острых респираторных инфекций (ОРИ) протекают в легкой форме и имеют вирусную этиологию, однако нередко они сопровождаются осложнениями, требующими назначения антибактериальной терапии. Тем не менее антибактериальная терапия (АБТ) не всегда назначается обоснованно, что может приводить к серьезным побочным эффектам, в связи с этим важно учитывать риск развития антибиотик-индуцированных нарушений микробиоты и влияние их на инфекционный процесс. Исследование вопросов влияния антибиотикотерапии на микробиом, а также разработка методов профилактики и коррекции этих нарушений посредством применения пробиотиков является своевременной и необходимой задачей. Внедрение молекулярно-генетических методов, таких как секвенирование гена 16S рРНК, открывает новые горизонты в анализе состава и функциональности микробиома.

Научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа выполнена с высокой долей научной новизны, которая представлена анализом динамики клинико-лабораторных особенностей течения осложненных форм острых респираторных инфекций у детей, которые требуют назначения антибактериальной терапии в сочетании с моно- или мультиштабными пробиотическими препаратами.

Автор впервые дал комплексную оценку микробиома (кишечника, ротоглотки, гениталий) с применением мультилокусного секвенирования 16S рРНК бактерий, что позволило установить значимость микробиомного дисбаланса для прогноза течения заболевания и частоты развития осложнений у детей.

Автором проведена сравнительная оценка различных стратегий пробиотической поддержки (моно- или мультиштабные препараты), анализ изменения микробиоты разных локусов с применением метода секвенирования 16S рРНК бактерий в динамике болезни у детей с осложненным течением ОРИ на фоне АБТ и разработан алгоритм применения рациональной пробиотикотерапии у детей с острыми респираторными инфекциями, что вносит значительный вклад в педиатрическую практику.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования обусловлена получением новых данных, которые дополняют наши знания о клинико-лабораторных особенностях и патогенетических аспектах острых респираторных инфекциях с осложненным течением.

Автором продемонстрировано положительное влияние дифференцированной стартовой пробиотической поддержки при осложненных формах острой респираторной инфекции, что внесет существенный вклад в стратегии терапии.

Соискателем оформлена и получено авторское свидетельство на регистрацию базы данных № 2024623572 «Цифровой архив показателей для выявления клинико-лабораторных особенностей осложненного течения острой респираторной инфекции у детей старше 1 года и оптимизации пробиотикопревенции»

Результаты диссертационного исследования имеют высокую научную значимость и могут быть использованы в практической деятельности.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертация Дзотцовой Элины Сергеевны имеет классическую схему построения, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит 230 страниц машинописного текста. Список используемой литературы состоит из 290 источников, среди них 47 отечественных и 243 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 59 рисунками, содержит 20 таблиц.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, раскрыта степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы дает вводную информацию о состоянии проблемы в области разрабатываемой темы. Состоит из 6 разделов, включает современное представление о заболеваемости ОРИ, этиологии и осложнениях острых респираторных инфекциях у детей, современных методах изучения микробиоты, о современных взглядах на патогенез, клинические особенности антибиотик-ассоциированных осложнений и диарей у детей, связанной с *S. Difficile*, о современных методах терапии антибиотик-ассоциированных осложнений. Обзор литературы достаточен по объему, полностью освещает изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы» приведен дизайн исследования, принципы рандомизации, дано подробное представление методов исследования, включая молекулярно-генетические (секвенирование 16S рРНК). Статистическая обработка результатов выполнена на высоком современном уровне, с применением программы Stattech и среды программирования R, что подтверждает достоверность полученных выводов.

Третья глава посвящена анализу применения пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и его влияния на состояние микробиома ЖКТ, ротовой полости, половых органов девочек, частоту развития расстройств ЖКТ, внекишечных проявлений у детей, получающих системную АБТ. Установлено, что у большинства детей с осложненной формой ОРИ на фоне применения АБТ развивается антибиотик-ассоциированный синдром, среди которых превалируют гастроинтестинальные симптомы. Установлено, что включение

коротким курсом спороносодержащих пробиотиков, в частности, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в терапию детей старше одного года с осложненной формой острой респираторной инфекции, получающих антибиотики способствует более активному разрешению симптомов интоксикации, катаральных явлений, региональной полилимфаденопатии, а также препятствует развитию гастроинтестинальных и внекишечных симптомов антибиотик-ассоциированного синдрома. Тогда как влияние моноштаммового пробиотика на основе *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на дисбиотические нарушения оставалось незначительным.

В четвертой главе представлена оценка использования мультиштаммового пробиотика на фоне применения антибактериальных препаратов, а также в период после завершения АБТ с целью изучения его протективных свойств на состояние микробиома желудочно-кишечного тракта и развитие антибиотик-ассоциированных осложнений при острых респираторных инфекциях у детей раннего и дошкольного возраста. Выявлено, что назначение АБТ у детей с осложненным течением ОРИ усиливает существующие дисбиотические изменения, приводя к изменению соотношений микроорганизмов, составляющих основное ядро микробиоты. Однако, включение мультипробиотического комплекса в терапию пациентам с осложненным ОРИ способствует восстановлению микробиома, а также снижает частоту развития желудочно-кишечных расстройств.

В пятой главе автором был предложен алгоритм подбора рациональной пробиотической поддержки острых респираторных инфекций у детей старше 1 года на основании оценки анамнеза, симптомов ААС и длительности антибиотикотерапии.

В заключение автор проводит анализ и обсуждение полученных результатов, сравнивая их с доступными данными отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Сформулированные в итоге выводы в полном объеме отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Достоверность результатов

Достоверность представленных данных определена соответствием основным положениям доказательной медицины, обусловлена качественным планированием дизайна работы, достаточным количеством обследованных, продуманным использованием критериев включения пациентов, использованием современных аналитических методов исследования.

Достоверность полученных автором результатов и положений, выносимых на защиту, подтверждаются достаточным количеством клинического материала, репрезентативностью выборок, применением современных способов статистической обработки, анализом и интерпретацией научных результатов. В диссертационной работе Дзотцовой Э.С. собственные данные получены при комплексном обследовании 248 детей в возрасте от 1 до 14 лет из них 200 детей (Д106/М94) госпитализированы с осложненным течением ОРИ и 48 условно здоровых детей (Д28/М20), обследованных амбулаторно. Курация пациентов осуществлялась лично соискателем, в том числе и в периоде реконвалесценции.

Выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Личный вклад автора

Личное участие автора в выполнении диссертации и подготовке печатных работ не вызывает сомнений. Автором самостоятельно осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам диссертации: выбор темы, формулировка целей, задач и дизайна исследования, отбор пациентов, клиническое обследование пациентов, контроль забора и транспортировки биоматериала в лаборатории, проведение аналитического обзора зарубежной и отечественной литературы, выполнение статистических анализов полученных результатов, систематизация полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций. Подготовка материала для публикаций.

Научные результаты диссертационного исследования изложены в 9 печатных работах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации, в соавторстве выполнено учебное пособие для врачей – 1, свидетельство на регистрацию базы данных – 1.

Фрагменты работы были представлены на XVIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (22-24 октября 2019 г.), на постерной сессии «Конкурса молодых ученых XXII Ежегодного конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»» (4-5 декабря 2023 г.), на Конференции молодых ученых и специалистов Центрального НИИ эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний» (29-30 мая 2024 г.).

Получено авторское свидетельство на регистрацию базы данных «Цифровой архив показателей для выявления клинико-лабораторных особенностей осложненного течения острой респираторной инфекции у детей старше 1 года и оптимизации пробиотикопревенции» № 2024623572.

Оценивая работу Дзотцовой Э.С. в целом положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы, позволяющие более полно взглянуть на результаты исследования:

1. Какие стратегии антибактериальной терапии применялись для пациентов с осложненным течением ОРИ?
2. Чем был обусловлен ваш выбор пробиотика на основе *Saccharomyces boulardii*? Какие механизмы действия в отношении коррекции микробиома свойственны данному пробиотику?

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В работе имеются опечатки и стилистические погрешности, которые в целом не повлияли на общую положительную ее оценку.

Заключение

Диссертация Дзотцовой Элины Сергеевны на тему «Клинико-патогенетическое обоснование коррекции антибиотик-ассоциированных нарушений микробиома при острых респираторных инфекциях у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по оптимизации лечения осложненных форм острых респираторных инфекций у детей на основании изучения изменений микробиома с

применением молекулярно-генетических методов, что имеет существенное значение для изучения инфекционных болезней.

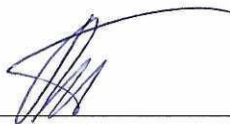
По своей актуальности, уровню выполнения и научно-практической ценности полученных результатов диссертация Дзотцоевой Э.С. полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованием приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета
Д 64.1.010.01.

Н. Н. ЗУ

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры инфекционных
болезней с курсами эпидемиологии
и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы»



Бургасова О.А.

Подпись Бургасовой О.А. заверяю
Ученый секретарь ученого совета РУДН
к. фарм.н., доцент



11

2024 г. Максимова Т.В.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»
Адрес: город Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Телефон: 8(495)434-53-00
E-mail: rudn@rudn.ru