

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России **Халиуллиной Светланы Викторовны** на диссертационную работу Крикун Виктории Сергеевны на тему «Биоценозсберегающая терапия при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей: обоснование и эффективность», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы.

Острые кишечные инфекции у детей продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения Российской Федерации, являясь распространенной причиной обращения за медицинской помощью как на амбулаторном, так и на стационарном этапе. В мире ежегодно регистрируется 3-5 миллиардов случаев острых инфекционных диарей и около 2 миллионов смертей среди детей в возрасте до 5 лет. Согласно статистике ВОЗ, кишечные инфекции входят в список 10 наиболее распространенных причин общей летальности. Экономический ущерб, связанный с этой группой заболеваний велик и, по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ», сопоставим с затратами на острые респираторные инфекции. В рейтинговом анализе экономического ущерба от инфекционных болезней острые кишечные инфекции (ОКИ) входят в тройку лидеров.

Этиология ОКИ у детей в современном мире характеризуется преобладанием вирусных патогенов, но и бактериальные возбудители не потеряли своей значимости в связи с возможностью формирования тяжелого течения болезни, генерализации процесса, развития осложнений и пр. Этиотропная терапия, в таких условиях, становится важным, если не основным, направлением эффективного лечения. А с учетом того, что в кишечнике человека постоянно живет около 3-5 кг микрофлоры, необходимой для нормальной жизнедеятельности, биоценозсберегающая терапия должна быть приоритетной задачей при лечении пациентов с инвазивными диареями.

Одним из факторов формирования диарейного синдрома при ОКИ является изменение количественного и видового состава микрофлоры ЖКТ. Микробиоценоз кишечника в первые годы жизни ребенка находится в процессе формирования, поэтому обладает высокой индивидуальной вариабельностью и, как следствие, меньшей устойчивостью к неблагоприятным воздействиям. Нарушение баланса микробиоценоза на каждом этапе развития, может иметь негативные последствия для здоровья человека. Это необходимо учитывать при назначении и выборе антибиотиков для лечения детей с ОКИ, а

также при выборе пробиотических препаратов, нивелирующих отрицательное воздействие антибактериальной терапии.

Представления о составе и функциях кишечной микрофлоры значительно изменились с момента внедрения новейших методов молекулярно-генетического анализа. Стало очевидным, что бактериологический метод, используемый в качестве «золотого стандарта» при бактериальных ОКИ не обладает достаточной чувствительностью. Кроме того, поскольку разнообразие микроорганизмов, населяющих ЖКТ человека огромно, его результаты отражают лишь «верхушку айсберга», не давая полной картины происходящих в кишечнике изменений. Метагеномное секвенирование может решить эту проблему. Очевидно, что настало время менять «золотой стандарт» диагностики на более современные методики.

До настоящего времени на территории Российской Федерации практически не было исследований, касающихся оценки состояния микробиоценоза кишечника при острых кишечных инфекциях с использованием генетических анализов. В связи с этим, публикаций, посвященных изменению микробиома во всем его разнообразии при инвазивных ОКИ, а тем более, на фоне использования антибактериальных препаратов очень мало. Нет ясности в вопросе влияния степени изменений микробиоценоза на прогноз болезни, длительность процесса, формирование возможных осложнений и т.д.

Вопрос необходимости применения пробиотиков на фоне лечения антибактериальными препаратами находится на стадии обсуждения. Общего решения, на сегодняшний день нет, мнения экспертов разделились: часть считает целесообразным назначение пробиотиков, часть указывает на необходимость дальнейшего изучения их эффективности и безопасности, особенно в тех случаях, когда речь идет о пациентах с низким риском развития антибиотик-ассоциированной диареи (Goodman C. et al., 2021; Vlaabjerg S. et al., 2017; Guo Q. et al., 2019). Изучение необходимости профилактического назначения пробиотических препаратов совместно с антибиотиками с клинической, патогенетической, микробиологической и т.д. точек зрения, безусловно, будет полезным как для науки, так и для практического здравоохранения.

Решению этих вопросов посвящена представленная диссертационная работа.

Степень достоверности полученных результатов, обоснование научных положений и выводов.

Достоверность представленных результатов определена соответствием основным положениям доказательной медицины, тщательным планированием проведенной работы, достаточным количеством участников, адекватным выбором дизайна, продуманным

использованием критериев включения/невключения пациентов в исследование, применением соответствующих методов статистического анализа.

Диссертационная работа Крикун В.С. выполнена в несколько этапов. На первом – проведен ретроспективный анализ данных 674 детей с бактериальными ОКИ с оценкой частоты и спектра применения антибактериальных препаратов. На втором этапе изучили сравнительную эффективность нифуроксазида и цефалоспоринов III поколения у пациентов с инвазивной диареей. Третий этап посвящен оценке состояния микробиоты кишечника больных детей с использованием метода секвенирования гена 16S рРНК. Еще один раздел работы включал изучение микробиоценоза кишечника у детей с *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареей, развившейся на фоне применения антибиотиков. Кроме того, у этих же пациентов оценили клиническую и микробиологическую эффективность применения пробиотического препарата, содержащего *Saccharomyces boulardii*.

В работе, на разных этапах ее выполнения, проанализированы данные обследования и наблюдения за 154 детьми с бактериальными ОКИ, которые в свою очередь были поделены на соответствующие группы в зависимости от проводимой терапии. Так на втором этапе 124 ребенка (основная группа - 48 детей получавшие нифуроксазид, группа сравнения - 36 детей, получавшие цефалоспорины III поколения, группа контроля – 40 условно здоровых детей), на третьем этапе - 24 ребенка с *Cl.difficile*-ассоциированной диареей легкой формы на фоне антибактериальной терапии острых респираторных инфекций (основная группа – 12 детей, получавшие цефалоспорины III поколения с *S.boulardii*, группа сравнения - 12, получавшие цефалоспорины III поколения без *S.boulardii*).

Достаточный объем выполненных исследований, использование адекватных и современных методов статистической обработки данных определяют достоверность полученных результатов и выводов. Выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна исследования.

Научная новизна работы связана с впервые полученными (на основе использования современных методов диагностики) данными о динамическом изменении и дестабилизации иерархической структуры состояния микробиоценоза кишечника у детей с инвазивными диареями, в т.ч. на фоне применения антибактериальных препаратов различных групп. Автором определены клиничко-лабораторные особенности острых кишечных инфекций различной этиологии в зависимости от выявленного текущего состояния микробиоценоза кишечника.

Теоретическая и практическая значимость.

Проведенный ретроспективный анализ позволил автору определить спектр наиболее часто используемых в лечении детей с инвазивными диареями антибактериальных препаратов.

Применение метода амплификации нуклеиновых кислот (16S рРНК) для оценки состояния кишечного микробиоценоза на фоне назначения различных антибактериальных препаратов, позволило доказать, что нифуроксазид обладает преимуществом в сравнении с цефалоспоридами III поколения. Нифуроксазид способствует восстановлению разнообразия микрофлоры кишечника при бактериальных ОКИ и не влияет на формирование лекарственной устойчивости изученной микрофлоры.

Полученные данные продемонстрировали значимость новых методов (МАНК 16S рРНК) диагностики состояния микробиоценоза у больных ОКИ, что определяет необходимость внедрения их использования в рутинную практику.

Проведенные исследования позволили сформулировать алгоритм оптимизации биоценозсберегающей терапии бактериальных ОКИ у детей.

Работа Крикун В.С. ориентирована на врачей педиатров и инфекционистов. Результаты исследования имеют важное значение в практической деятельности врача, дают более глубокое представление о происходящих изменениях в микробиоценозе кишечника у детей с бактериальными ОКИ. Проведенная оценка состояния микрофлоры ЖКТ позволила оптимизировать подходы к назначению антибактериальной и пробиотической терапии. Полученные новые данные являются информативными, термины научно обоснованы и служат систематизации и упорядочиванию имеющихся знаний.

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобороны России.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации. Содержит 143 страницы машинописного текста. Список используемой литературы состоит из 213 источников, среди них 111 отечественных и 102 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 41 рисунками, содержит 9 таблиц.

Во введении автор логично и грамотно обосновывает актуальность проблемы инвазивных диарей у детей. Обзор литературы включает совокупность современных данных о результатах отечественных и зарубежных исследований, посвященных бактериальным кишечным инфекциям, их диагностике и лечению. Автором показана значимость роли секвенирования нуклеиновых кислот (гена 16S рРНК) в разные фазы

инфекционного процесса, а также влияние на микробиоценоз кишечника антибиотиков различных групп. Обзор литературы написан грамотно и достаточно полно освещает изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы» представлена схема и дизайн исследования, даны характеристики обследованных пациентов, описаны группы с указанием критериев включения/невключения в исследование, указаны применяемые клинические, лабораторные и статистические методы. Важным аспектом данной работы является изучение микробиома кишечника у пациентов с острыми бактериальными кишечными инфекциями в сравнении с клинически здоровыми детьми.

В первой и второй главах собственных исследований изучены спектр и эффективность антибактериальной терапии инвазивных диарей. Выявлено, что в структуре антибактериальных препаратов, используемых в лечении бактериальных ОКИ у детей, наиболее часто назначали нифуроксазид (36%) и препараты группы цефалоспоринов III поколения (21%). Исходя из полученных данных проведена сравнительная эффективность данных препаратов, показана их равная клиническая эффективность, выявлены некоторые преимущества нифуроксазида (более быстрое купирование рвоты и восстановление активности). Оценка лабораторных показателей (лейкоцитоз, нейтрофильный п/я сдвиг, увеличение СОЭ) выявила более быструю нормализацию также в группе детей, получавших нифуроксазид.

В третьей главе собственных исследований проведена оценка динамики изменений микробиома кишечника у больных ОКИ, в т.ч. на фоне антибактериальной терапии с использованием метода секвенирования гена 16S рРНК. Полученные данные доказали патогенетическое значение изменений микробиты ЖКТ при бактериальных диареях и определили перспективы изучения профиля микробиома кишечника у таких пациентов.

Четвертая глава посвящена изучению состояния микробиоты кишечника у детей с *Cl.difficile*-ассоциированной диареей легкой формы на фоне антибактериальной терапии ОРИ. Предложен алгоритм биоценозсберегающей терапии бактериальных ОКИ у детей.

В заключении автор проводит анализ и обсуждает полученные результаты, сравнивая их с доступными в отечественной и зарубежной литературе данными.

Заключение, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически значимых результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Содержание автореферата соответствует материалу, изложенному в диссертации и опубликованных работах.

Фрагменты диссертационной работы были представлены на Международных конференциях и конгрессах: XVIII Научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», посвященной 191-летию со дня рождения основателя Кафедры и Клиники детских болезней в Московском Императорском Университете, профессора, Тольского Николая Алексеевича (2023, Москва), на научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний» (2024, Москва).

Автором разработано учебное пособие для врачей «Практические рекомендации по терапии инвазивных острых кишечных инфекций у детей».

Внедрение результатов работы необходимо для оптимизации этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей, с учетом состояния микробиоценоза кишечника.

Принципиальных замечаний, по существу, и содержанию диссертационной работы нет. В рукописи имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы. При изучении работы, возникли вопросы, не влияющие на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. При оценке сравнительной эффективности нифуроксазида и цефалоспоринов III поколения, Вы отмечаете лучший эффект от нифуроксазида (по купированию синдрома рвоты и вялости). Вместе с тем, в авторском алгоритме терапии бактериальных ОКИ у детей, цефалоспорины рекомендованы при неэффективности нифуроксазида. Почему?
2. Среди обследованных Вами детей выявлен очень большой процент шигеллезов (17% и 22%). Были случаи вспышек или чем Вы можете объяснить это несоответствие с литературными данными? Если эта ситуация связана с использованием ПЦР для диагностики, то в каком соотношении, по Вашим наблюдениям, была частота выделения ДНК шигелл методом ПЦР и при бактериологическом исследовании?

Заключение

Диссертация Крикун Виктории Сергеевны на тему «Биоценозсберегающая терапия при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей: обоснование и эффективность», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основе выполненных автором исследований, решена актуальная для современной инфектологии научно-практическая задача, касающаяся оптимизации этиотропной терапии бактериальных ОКИ у детей, с учетом

клинико-лабораторной эффективности антибактериальной терапии и изменений микробиоценоза кишечника.

По своей актуальности, уровню выполнения и научно-практической ценности полученных результатов диссертация Крикун В.С. полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции Постановления Правительства РФ № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Крикун Виктория Сергеевна 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 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры детских инфекций
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент
«24» декабря 2024 г.

Халиуллина С.В.

Подпись Халиуллиной С.В.

«УДОСТОВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
«24» декабря 2024 г.



Мустафин И.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

E-mail: oia_ksmu@kazangmu.ru.

Телефон: +7 (843) 236-77-44