

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Павелкиной Веры Федоровны на диссертационную работу Крикун Викторией Сергеевны на тему «Биоценозсберегающая терапия при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей: обоснование и эффективность» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Одной из основных причин заболеваемости и смертности детей в мире является инфекционная патология, весомую роль в развитии которой играет острая кишечная инфекция (ОКИ). Ежегодно в мире регистрируется более 1,5 млрд случаев диареи. При этом около 70% острых случаев приходится на диареегенные вирусы. Однако в последние годы наблюдается устойчивый рост числа ОКИ бактериальной этиологии, что может быть обусловлено не только временным снижением показателей заболеваемости на фоне коронавирусной инфекции, но и рядом анатомо-функциональных и иммунологических возрастных особенностей, определяющих более высокий риск развития ОКИ именно в раннем детском возрасте.

Различные негативные факторы, такие как нерациональная антибактериальная терапия, ОКИ сказываются на состоянии микробиоценоза кишечника, что впоследствии может приводить к нарушению его функций и развитию целого ряда заболеваний – от поражения желудочно-кишечного тракта, до развития системных воспалительных реакций. В первые годы жизни ребенка микробиоценоз кишечника находится на стадии формирования, в связи с чем обладает высокой индивидуальной вариабельностью видового состава и как следствие меньшей устойчивостью. Нарушение баланса микробиоценоза на данном этапе развития, может иметь непредсказуемые последствия для здоровья ребенка. Разработка и внедрение новейших методов молекулярно-генетического анализа расширило познания о составе и функциях кишечного микробиоценоза.

В связи с этим следует заключить, что диссертационная работа Крикун Виктории Сергеевны, посвященная биоценозсберегающей терапии при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей, является актуальной, современной, представляет значимый интерес для науки и практической медицины.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов**

Автором впервые у детей с острой кишечной инфекцией представлены новые аспекты патогенеза, в частности проведена оценка состояния микробиоценоза кишечника с использованием метода секвенирования нуклеиновых кислот (гена 16S рРНК) в разные фазы инфекционного процесса, в зависимости от возраста и проводимой терапии.

Сформулирована и научно обоснована новая научная идея о дисфункции микробиома желудочно-кишечного тракта. Впервые выявлены закономерности исследуемого явления. Разработан алгоритм по оптимизации биоценозсберегающей терапии бактериальных ОКИ у детей.

Определены клиничко-лабораторные особенности ОКИ различной этиологии в зависимости от текущего состояния микробиоценоза кишечника, анализ которых позволил оптимизировать проводимую терапию.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа выполнена на достаточном фактическом материале. Обоснованность научных положений, представленных в диссертации Крикун В.С., обусловлена продуманным дизайном исследования, использованием современных диагностических методов, применением современных методов статистического анализа, позволивших автору получить аргументированные данные, сформулировать выводы и разработать практические рекомендации. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций соответствуют требованиям ВАК Российской



Федерации. Научные положения диссертации обосновываются автором результатами проведенных ранее исследований, а также многолетних собственных исследований, выполненных на достаточном фактическом материале. Работа проводилась в период с 2018 по 2023 годы, комплексно обследовано и осмотрено лично автором 154 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 14 лет.

Достоверность результатов проведенного исследования обоснована целью и задачами научной работы. Объем представленных исследований и их научно-методический уровень достаточны для получения достоверных результатов и выводов. Достоверность результатов диссертационного исследования определяется его соответствием основным положениям доказательной медицины: выборки обследованных пациентов репрезентативны, объем проведенных наблюдений достаточен, использованы современные аналитические методы исследования. Выносимые на защиту научные положения, выводы практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования.

### **Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации**

Диссертантом уточнен спектр антибактериальных препаратов, широко применяемых в клинической практике.

Полученные сведения определяют значимость и место секвенирования 16S рРНК для научно-теоретического познания ОКИ и их последствий. Результаты исследования имеют важное значение в практической деятельности врача, дают им более глубокое представление о происходящих изменениях в микробиоценозе, а также возможность прогнозирования течения заболевания при ОКИ различной этиологии.

Проведенная оценка состояния микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) позволила оптимизировать подходы к назначению антибактериальной и пробиотической терапии. Полученные новые данные

являются информативными и служат систематизации имеющихся знаний врачей и помогут практическим врачам в лечении детей с ОКИ.

Предложенный научно-обоснованный алгоритм биоценоз-сберегающей терапии бактериальных ОКИ позволит практикующим врачам начинать стартовую этиотропную терапию с препаратов, которые не усугубляют микробиологические нарушения ЖКТ.

На основе результатов диссертационной работы автором разработано пособие для врачей «Практические рекомендации по терапии инвазивных острых кишечных инфекций у детей».

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе в 3 журналах, рекомендованных ВАК РФ по профилю специальности «Инфекционные болезни». Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на конгрессах и конференциях, в том числе международных. Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования, обсуждение на научных конгрессах подтверждают правомерность представленных положений и выводов.

### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личное участие автора в выполнении диссертации и подготовки печатных работ и практических рекомендаций для врачей не вызывает сомнений. Автором самостоятельно осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам работы: выбор темы, формулировка целей, задач и дизайна исследования, отбор пациентов, заполнение индивидуальных карт пациентов, клиническое обследование пациентов; выполнение статистического анализа и систематизации



полученных результатов; формулирование выводов и практических рекомендаций.

### **Содержание диссертации, ее завершенность и оформление**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Во введении диссертант описывает актуальность темы, ставит цель и задачи, указывает степень разработанности темы научного исследования.

Обзор литературы, состоящий из 6 подглав, включает современное представление об особенностях этиологии, эпидемиологии, течения и осложнениях острых кишечных инфекций у детей, рассматривает антибактериальную терапию бактериальных ОКИ на современном этапе, формирование устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Проведен анализ современных методов исследования микробиоценоза желудочно-кишечного тракта, а также нарушение микробиоты при различных заболеваниях и влияние на нее антибактериальной терапии.

В главе «Материалы и методы» представлена схема и дизайн исследования, даны характеристики обследованных пациентов, описаны исследованные группы с указанием критериев включения и невключения в исследование, описаны применяемые клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

Последующие 3 главы собственных исследований представляют собой решение 4 задач исследования. В первой главе собственных исследований проведен анализ стартовой антибактериальной терапии у 674 детей, больных бактериальными ОКИ, в результате чего было выявлено, что во всех возрастных группах преобладал Нифуроксазид (36%), цефалоспорины 3 поколения получали (21%) детей. Учитывая полученные данные, во 2 подглаве проведена сравнительная оценка клинико-лабораторной

эффективности данных препаратов, которая показала некоторые преимущества у Нифуроксазида (у детей, получавших препарат данной группы, происходило более быстрое купирование рвоты и восстановление активности), а также более быстрая нормализация лабораторных показателей.

Во второй главе проведена оценка динамики изменений микробиома кишечника методом секвенирования 16S рРНК на фоне антибактериальной терапии у больных ОКИ. Автором показано, что у детей, в дебюте инвазивных ОКИ значительно возрастала доля условно патогенных семейств, таких как: Enterobacteriaceae, Enterococcaceae, Bacteroidaceae изменение их соотношения к доле комменсальных микроорганизмов Ruminococcaceae и Veillonellaceae. Выявлено, что у детей, получавших Нифуроксазид, возрастало и восстанавливалось разнообразие видов микроорганизмов (альфа-разнообразие) уже к моменту завершения курса антибиотикотерапии, а при приеме цефалоспоринов III поколения, сохранялись исходно выявленные нарушения – повышенная доля условно патогенных видов и низкий уровень комменсалов (*Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Christensenellaceae*). Полученные данные доказывают важную роль микробиома кишечника в формировании инфекционной патологии ОКИ и открывает перспективы изучения профиля микробиомы кишечника как предиктора тяжести течения и развития различных осложнений.

Заключительная, третья глава собственных исследований посвящена состоянию микробиоты кишечника у детей с *Cl.difficile*-ассоциированной диареей легкой формы на фоне антибактериальной терапии ОРИ, а также разработанному и внедренному в практику алгоритму биоценозсберегающей терапии бактериальных ОКИ у детей. Применение данного алгоритма в реальной клинической практике позволило уменьшить долю пациентов с различными осложнениями, после приема антибиотиков, в том числе антибиотико-ассоциированным синдромом.



В заключении Крикун В.С. проводит анализ полученных в ходе исследования результатов, сопоставляя их с доступными данными отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.

Выводы конкретные, они соответствуют задачам научной работы и основным положениям диссертации. Практические рекомендации имеют большую ценность для клиницистов.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, изложен на 24 страницах машинописного текста, отражает суть и содержит основные этапы проведенного исследования, выводы и рекомендации, иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц.

В целом диссертационная работа Крикун В.С. отличается целостностью, завершенностью, соответствием научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Она выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале и объеме исследований для решения поставленных задач и обоснования выносимых на защиту положений и выводов.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Крикун В.С. «Биоценозсберегающая терапия при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей: обоснование и эффективность» нет. Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают ее значимости и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. Как Вы интерпретировали результаты анализа на *Cl. difficile* у детей младенческого возраста, учитывая рекомендации ограничивающие использование данных тестов у детей первого года жизни в виду сложности интерпретации результатов?

2. В Вашем исследовании присутствует группа детей с неуточненными бактериальными кишечными инфекциями. Каковы критерии отнесения к данной группе?

### **Заключение о соответствии диссертации критериям**

#### **«Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Крикун Виктории Сергеевны на тему: «Биоценозсберегающая терапия при острых бактериальных кишечных инфекциях у детей: обоснование и эффективность», выполненная под руководством академика РАН, д.м.н., профессора Горелова Александра Васильевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по оптимизации этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей благодаря изучению клинико-лабораторной эффективности антибактериальной терапии и изменений в микробиоценозе кишечника, что имеет существенное значение для изучения инфекционных болезней.

Диссертационное исследование по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, 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 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой инфекционных болезней  
с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии  
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Министерства науки  
и высшего образования Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор *В.Ф.* Вера Федоровна Павелкина

«20» декабря 2024 г.

Павелкина Вера Федоровна.

доктор медицинских наук (14.01.09), профессор

Медицинский институт Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес организации: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевицкая, 68, Телефон: +7 (8342) 243732; 472913; факс: +7 (8342) 472913; E mail: mrsu@mrsu.ru; официальный сайт: <https://www.mrsu.ru>  
электронный адрес оппонента: pavelkina@rambler.ru

