

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор
по учебно-научной работе

Кандидат наук, профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Бостин



2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Ермоленко Константина Дмитриевича на тему «Кампилобактериоз у детей: диагностика, клинико-патогенетическая характеристика и персонифицированная терапия», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Кампилобактериоз является одной из наиболее значимых и распространенных острых кишечных инфекций (ОКИ). Описаны пищевые и водные вспышки заболевания, кампилобактерии входят в число возбудителей «диарей путешественников», описаны очаги внутрибольничного инфицирования новорожденных детей. В настоящий момент происходит быстрое накопление данных, свидетельствующих о значительном распространении кампилобактериоза во многих регионах РФ. Современные методы диагностики выявляют данное заболевание у 5–22 % больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ) возб, при этом среди пациентов детского возраста этот показатель выше, чем у взрослых.

Имеющие значение в клинической практике виды кампилобактерий изучаются уже длительное время, однако лабораторная идентификация микроорганизма по-прежнему представляет значительные трудности. Пока не представляется возможным объяснить многообразие клинических вариантов болезни особенностями возбудителя или сочетанием определенных факторов вирулентности. Требуют дальнейшего изучения особенности макроорганизма и комменсальной микрофлоры кишечника, мониторинг антибиотикорезистентности кампилобактерий, поиск новых подходов к терапии на основании глубокого изучения патогенетических механизмов.

Диссертационная работа Ермоленко К.Д., целью которой явилась разработка методических подходов к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом клинико-патогенетической характеристики заболевания, безусловно является актуальной, представляет значимый теоретический и практический интерес.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, иллюстрирована 51 таблицей, 51 рисунком. Работа построена по классическому типу, состоит из введения, обзора научной литературы, характеристики

обследованных больных и описания методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 326 источников (49 отечественных и 277 иностранных).

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, доказана большим объемом проведенных исследований, адекватным методологическим подходом, использованием современных методов статистической обработки материала. Объем выборки составил более 700 детей от 1 месяца до 17 лет, получающих медицинскую помощь в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Диссертантом изучены показатели, включающие эпидемиологические, клинико-лабораторные данные, проведена оценка эффективности пробиотиков на экспериментальной модели кампилобактериоза у мышей.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. Научные положения, выводы и рекомендации теоретически обоснованы и базируются на анализе результатов исследования.

Работа отличается завершенностью, целостностью, соответствием автореферата содержанию диссертации и научной специальности «Инфекционные болезни».

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором установлена частота кампилобактериоза у детей с геморрагическими колитами и впервые в этой группе выявлены помимо *C. coli* и *C. jejuni*; редкие виды кампилобактерий.

Разработан алгоритм комплексной двухэтапной диагностики кампилобактериоза, использующий преимущества каждого метода в конкретных клинических условиях.

Автором проведено изучение частоты формирования антибиотикорезистентности изолятов кампилобактерий и выявлена высокая степень согласованности результатов фенотипического и генотипического анализа резистентности, что свидетельствует о возможности применения молекулярно-генетических методов для быстрой оценки потенциальной чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Впервые предложена и апробирована методология подбора пробиотиков и аутопробиотиков для терапии кампилобактериоза у детей.

Впервые выявлены генотипы кампилобактерий, наличие которых коррелирует с тяжелым течением заболевания и высоким риском осложнений. Разработана модель прогнозирования негладкого течения кампилобактериоза, основанная на оценке наличия гемоколита, длительности и выраженности лихорадки, частоты стула и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Установлена структура постинфекционных ФРОП у детей после кампилобактериоза, ранее описанная только у взрослых.

Разработана модель прогнозирования формирования ФРОП у детей и персонафицированная терапия кампилобактериоза негладкого течения и постинфекционных ФРОП, широкое внедрение которых позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным и снизить число осложнений.

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики

Полученные результаты исследования имеют высокую ценность как для науки, так и для практической деятельности врачей инфекционистов и педиатров.

Работа носит комплексный характер и направлена на решение важной научной проблемы в областях, затрагивающих современные проблемы острых кишечных инфекций.

Автором впервые представлены данные о наиболее распространенных в регионе генотипах и серотипах кампилобактерий, выделенных от детей. Полученные результаты позволяют уточнить представления о путях распространения кампилобактериоза. Расширение баз региональных данных о генотипическом составе кампилобактерий позволяет также повысить качество проведения эпидемиологических исследований различного типа.

Разработка комплексной диагностики кампилобактериоза с применением методов ПЦР (полимеразной цепной реакции) и флуоресцентного иммуноанализа (ФИА) позволила повысить на треть частоту детекции возбудителя у пациентов с гемоколитами.

На основании анализа полученных результатов разработана технология персонализированного подбора антибиотиков, пробиотиков и аутопробиотиков с учетом чувствительности к ним изолята возбудителя.

Впервые выявлены значительные преимущества применения в качестве средства монотерапии кампилобактериоза пробиотиков и аутопробиотиков с целью предотвращения затяжных форм и длительного бактериовыделения.

Установлена ключевая роль в патогенезе кампилобактериоза у детей микробиоценоза кишечника, особенностей иммунного ответа и факторов патогенности микроорганизма (наличие кофакторов бактериальных токсинов и факторов адгезии), оценка которых позволяет прогнозировать характер течения заболевания.

Существенное значение для практического здравоохранения представляют положения, разработанные автором, которые создают практическую основу для оптимизации противоэпидемических и лечебных мероприятий для снижения заболеваемости кампилобактериозом и совершенствования качества оказания медицинской помощи.

Оценивая значение результатов работы для науки и практики можно сделать заключение о несомненной важности исследования.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Участие диссертанта было представлено на всех этапах проведения научной работы. Автором проведен анализ научных публикаций по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи, разработан дизайн исследования и база данных. Диссертант непосредственно участвовал в клиническом обследовании больных, организации проведения всех лабораторных исследований, самостоятельном выполнении экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*. Обобщение результатов, формирование научных положений работы, формулирование выводов и рекомендаций, подготовка материалов для публикаций и заявки на патенты выполнены автором самостоятельно.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе клинических отделений ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА (г. Санкт-Петербург), городской инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина (г. Санкт-Петербург), медицинских учреждениях инфекционного профиля и детских клинических больницах г. Нижнего Новгорода и г. Пскова. Основные материалы диссертационной работы введены в практику преподавания студентам и клиническим ординаторам СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

По материалам диссертации оформлены методические рекомендации Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Аутопробиотическая поддержка в комплексной терапии детей с бактериальным носительством» под редакцией профессора, члена-корреспондента РАН А.Н.Суворова (2020 г.). Получены 3 патента.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает содержание диссертации, раскрывает положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.

Полнота опубликования основных результатов диссертации в научных изданиях

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 23 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Получены 3 патента РФ на изобретения.

Материалы исследования доложены на российских и международных научных конференциях.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Результаты исследования могут быть внедрены в практику здравоохранения для оказания медицинской помощи пациентам с инфекционной патологией.

Материалы исследования рекомендуется использовать в профессионально-образовательной деятельности по программам ординатуры и аспирантуры по специальностям "Инфекционные болезни", "Педиатрия", а также в системе непрерывного медицинского образования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет.

Однако, при изучении и обсуждении диссертации остались вопросы.

1. В качестве одного из ключевых предикторов неблагоприятного течения кампилобактериоза автор выделяет сочетание 3 генов *Campylobacter* spp. flgE+, cdtB+ и cdtC+. Имели ли место случаи такого течения кампилобактериоза, вызванного изолятами с другим генотипом?

2. Удалось ли выявить другие гены или сочетания генов, которые также повышали вероятность неблагоприятного течения заболевания? Какое это имеет значение для персонифицированной терапии?

Заключение

Таким образом, диссертация Ермоленко Константина Дмитриевича на тему «Кампилобактериоз у детей: диагностика, клинико-патогенетическая характеристика и персонифицированная терапия», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании изучения клинико-патогенетической характеристики заболевания и разработки методологии диагностики и

персонифицированной терапии кампилобактериоза, решена актуальная научная проблема, что имеет высокую медико-социальную значимость и народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (в редакции от 30.07.2014, 21.04.2016, 02.08.2016, 29.05.2017, 28.08.2017, 01.10.2018, 20.03.2021, 11.09.2021, 26.09.2022, 26.01.2023, 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Ермоленко Константин Дмитриевич достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором медицинских наук, профессором Кожевниковой Галиной Михайловной, обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 0300-14-04/10 от «24» мая 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук
(14.00.10 - Инфекционные болезни),
профессор



Г.М.Кожевникова

И.о. директора медицинского института РУДН,
доктор биологических наук, профессор



М.М.Азова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru