

В диссертационный совет 21.2.050.02,
созданный на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.
Павлова Минздрава России;
ул. Льва Толстого, дом 6-8, г. Санкт-Петербург,
197022

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Горелова Александра Васильевича о работе Ермоленко Константина Дмитриевича на тему «Кампилобактериоз у детей: диагностика, клинко-патогенетическая характеристика и персонифицированная терапия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационной работы

Последние 30 лет кампилобактериоз привлекает значительное внимание по всему миру из-за его широкого географического распространения, интенсивного циркуляции среди людей, животных а также высоких показателей заболеваемости и серьезного социально-экономического ущерба, наносимого этой инфекцией. Исследования последних лет не только упрочили позиции *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli* в качестве наиболее значимых этиологических агентов бактериальных кишечных инфекций, но и расширили спектр потенциальных возбудителей, относящихся к данному роду, до *C. concisus*, *C. upsaliensis* и *C. ureolyticus*.

В развитых экономически странах кампилобактериоз занимает главенствующее положение среди острых кишечных инфекций бактериальной этиологии и обнаруживается чаще, чем дизентерия и сальмонеллез. На фоне высокой заболеваемости кампилобактериозом отмечается и значительное количество сообщений о разнообразии клинических форм и осложнений кампилобактериоза. Характерные особенности иммунопатогенеза кампилобактериоза создают предпосылки для формирования отсроченных осложнений инфекции. В этой связи требуется систематизация и анализ данных о частоте и структуре отдалённых последствий кампилобактериоза к которым относят реактивные артриты, функциональные расстройства органов пищеварения, аутоиммунные полирадикулопатии (синдромы Гийена — Барре и Милера Фишера). Несмотря на пристальное внимание уделяемое кампилобактериозу клинко-

патогенетические особенности кампилобактериоза требуют дальнейшего тщательного изучения. Не вызывает сомнений необходимость совершенствования методологии обследования и персонифицированного лечения пациентов с кампилобактериозом, повышения общего уровня представлений врачей различных специальностей о данном заболевании.

Целью исследования автором было определено - разработать методические подходы к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом клинико-патогенетической характеристики заболевания.

К.Д. Ермоленко решены все поставленные задачи с использованием современных экспериментальных, клинических, лабораторных, иммунологических и функциональных методов исследования.

Исследование выполнено в детском научно-клиническом центре инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства и в полной мере соответствует шифру специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Цель анализируемой работы соответствует заявленной теме, задачи закономерно вытекают из темы и цели исследования. Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне, в основе которого лежат сбор, обработка и тщательный качественный и количественный анализ первичной информации о больных с кампилобактериозом, проходивших лечение в отделении кишечных инфекции ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА в период с 2019 по 2021 гг., с последующим катamnестическим наблюдением в течение 12 месяцев. Помимо этого, значительная часть исследования была посвящена экспериментальному изучению кампилобактериоза *in vitro* и *in vivo* на биологической модели данной инфекции у мышей.

В ходе лечения и последующего динамического наблюдения автором проводилась оценка параметров клинической картины, изменений микробиоценоза кишечника и иммунного ответа, анализировались факторы риска неблагоприятных исходов заболевания. Результаты, полученные на каждом из этапов исследования, подвергались статистической обработке с применением адекватных цели и задачам методов, подробно описанных в диссертации и автореферате. Представленные результаты не вызывают сомнений с точки зрения их достоверности.

Научные положения, выносимые на защиту, отвечают поставленной цели и задачам, в полной мере обоснованы. Сформулированные выводы и предложенные практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенных исследований.

Автор в работе использовал комплексный подход к обследованию пациентов с применением наиболее современных лабораторных и инструментальных методов, привлечением профильных специалистов и последующей оценкой отдалённых исходов заболевания, что позволило не только оценить все особенности течения инфекционного процесса, но и сформировать точные модели прогноза в том числе и в отношении формирования функциональных расстройств органов пищеварения после перенесенной инфекции.

Особое внимание в работе уделено состоянию микробиоценоза кишечника, которое оценивалось 3 взаимодополняющими методами, а также изучению параметров иммунного реагирования, также включавшего оценку параметров различных звеньев иммунитета и использованием наиболее современных лабораторных тестов.

Разработка методики комплексной диагностики кампилобактериоза включающей последовательное применение полимеразной цепной реакции и флуоресцентного иммуноанализа позволила на треть повысить частоту детекции возбудителя у пациентов с гемоколитами.

На основании усовершенствованного капельного метода разработана технология персонализированного подбора антибиотиков, пробиотиков и аутопробиотиков с учетом чувствительности к ним изолята возбудителя.

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

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью языка программирования R с программными средствами, программ Statistica for Windows версии 13.3. (StatSoft, США), методов и подходов, используемых в современной статистике, в полной мере описанных в диссертации и автореферате. В результате проведенных исследований получены новые данные, которые имеют существенное теоретическое и практическое значение для здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

К.Д. Ермоленко установлено значение редких видов кампилобактерий: *Campylobacter hyoilei*, *Campylobacter upsaliensis* и *Campylobacter hyointestinalis* – как потенциальной причины развития геморрагических колитов у детей.

Установлена высокая частота детекции штаммов кампилобактерий

резистентных к 3 и более препаратам у четверти выделенных штаммов кампилобактерий. Выявлена высокая степень согласованности результатов фенотипического и генотипического анализа резистентности кампилобактерий к антибактериальным препаратам (88,3 %), что свидетельствует о возможности применения молекулярно-генетических методов для быстрой оценки потенциальной чувствительности возбудителя к антибиотикам.

На основании комплексной оценки методов лабораторной диагностики разработан алгоритм комплексной диагностики кампилобактериоза на основании преимуществ каждого метода диагностики в конкретных клинических условиях. Новым является также то, что впервые в клинической работе существенная часть исследований кампилобактерий проведена с применением методов геномики и биоинформатики.

Установлена ключевая роль микробиоценоза кишечника и особенностей иммунного ответа в патогенезе кампилобактериоза у детей, оценка которых позволяет прогнозировать характер течения заболевания и усовершенствовать персонифицированную терапию данного заболевания. Анализ эффективности терапии кампилобактериоза определил место различных схем, включая монотерапию пробиотиками, комбинацию пробиотиков с антибиотиками групп макролидов и цефалоспоринов. Отмечена роль пробиотиков, как препаратов выбора, у больных с кампилобактериозом, протекающим без явлений геморрагического колита и генерализации. Автор впервые продемонстрировал роль терапии пробиотиками в снижении частоты формирования функциональных расстройств органов пищеварения после перенесенного кампилобактериоза.

Разработаны математические модели прогнозирования негладкого течения кампилобактериоза и его неблагоприятных исходов. Впервые установлен генотип кампилобактерий (сочетание генов, кодирующих цитолетальный растягивающий токсин — *cdtA*, В, С и ключевой жгутиковый белок, обеспечивающий адгезию к эпителиоцитам, — *flgE*), наличие которого сопровождается тяжелым течением заболевания и высоким риском осложнений.

Впервые установлена структура постинфекционных ФРОП у детей после кампилобактериоза, ранее описанная только у взрослых. В работе содержатся данные, которые обосновывают новые подходы к оказанию помощи больным в общей сети здравоохранения с необходимостью привлечения различных специалистов.

Важно отметить, что К.Д. Ермоленко лично принимал участие в работе инфекционного отделения для больных кампилобактериоза в качестве

практикующего инфекциониста, лично собирал и анализировала материалы по всем разделам исследования.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования

Автором предоставлены убедительные доказательства высокой значимости кампилобактериоза в структуре геморрагических колитов и острых кишечных инфекций в целом, определении диагностической ценности различных методов лабораторной идентификации кампилобактериоза, а также определении оптимального времени и условий их применений. Отмечена ключевая роль изменения состава микробиоценоза кишечника и особенностей иммунного ответа, наряду с другими механизмами, в определении тяжести и отдаленных исходов кампилобактериоза.

Предложены дифференцированные подходы к выбору этиотропной терапии. Показано, что назначение при кампилобактериозе нитрофуранов и цефалоспоринов III поколения замедляет выздоровление и повышают вероятность негладкого течения заболевания. Схемы лечения кампилобактериоза на основе пробиотиков и аутопробиотиков целесообразно применять всем пациентам при негладком течении кампилобактериоза, повторном бактериовыделении и для коррекции функциональных расстройств органов пищеварения, сформировавшихся после перенесенной инфекции, в связи с высокой эффективностью и профилем безопасности.

Разработанные и внедряемые в специализированных центрах и лабораториях города диагностическая модель и модели прогноза позволят повысить частоту расшифровки диагноза и снизить частоту развития функциональных расстройств органов пищеварения негладкого течения кампилобактериоза и функциональных расстройств органов пищеварения.

Обоснование необходимости подготовки врачей различных специальностей по вопросам кампилобактериоза, которое изложено в диссертационном исследовании К.Д. Ермоленко, находит отражение в проводимых учебных циклах на кафедрах медицинских вузов Санкт-Петербурга, а также во время проведения учебно-практических мероприятий в специализированных центрах.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В работе использован комплекс современных методов исследования, хороший аналитический и статистический принцип, что делает выводы обоснованными и отражающими суть исследования. Практические рекомендации обоснованы,

сформулированы четко и могут быть использованы в деятельности терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов и др.

Реализация и апробация результатов исследования.

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: «Способ лечения затяжного течения кишечной инфекции кампилобактериозной этиологии у детей раннего возраста» патент № 2022104660 от 21.02.2022, «Способ лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей» патент № 2021114955 от 25.05.2021, «Способ прогнозирования степени тяжести гемолитико-уремического синдрома у детей с инфекционными заболеваниями» патент № 2797122 С1 от 31.05.2023; одобрена заявка на изобретение № 2072697220 от 23.12.2023 «Способ определения чувствительности кампилобактерий к пробиотикам и аутопробиотикам». Материалы диссертации представлены в 40 важных научно-практических мероприятиях с 2009 по 2022 гг.

Результаты исследования внедрены в практическую работу городской инфекционной больницы №30 им. С.П. Боткина (г. Санкт-Петербург, Россия), ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница № 23» (г. Нижний Новгород), ГБУЗ НО «Нижегородская клиническая больница № 8» (г. Нижний Новгород), СПб ГБУЗ «Поликлиника №88» (г. Санкт-Петербург). Основные материалы диссертационной работы введены в практику преподавания студентам и клиническим ординаторам СЗГМУ им. И. И. Мечникова и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск).

Структура и содержание диссертации. Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, собственных данных, заключения и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и описания методов исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и обозначений, списка литературы, включающего 326 литературных источников, из них 49 отечественных и 277 -

иностранных авторов. Работа содержит 51 таблицу, иллюстрирована 51 рисунком.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов исследования, возражений не вызывают. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат К.Д. Ермоленко полностью соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с действующей нормативной документацией. Диссертация соответствует п. 1-4,7 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний в процессе рецензирования не возникло. Изучение работы вызвало ряд дискуссионных и уточняющих вопросов:

1. Учитывая выявленный диссертантом рост антибиотикорезистентности кампилобактерий как видится стратегия ее преодоления в перспективе ?
2. Как оценивалась безопасность аутопробиотиков предложенных Вами для терапии кампилобактериоза у детей ?
3. Имеет ли клинический смысл продолжать динамическое наблюдение более одного года в катамнезе рековалесцентов кампилобактериоза ?

Заданные вопросы не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что диссертация Константина Дмитриевича Ермоленко «Кампилобактериоз у детей: диагностика, клинико-патогенетическая характеристика и персонифицированная терапия», выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Ю. В. Лобзина, является завершенным самостоятельно выполненным автором научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная для медицины проблема по формированию научных и клинических подходов к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом клинико-патогенетической характеристики заболевания, что имеет важное социально –экономическое и хозяйственное значение и вносит существенный вклад в развитие инфекционных болезней.

Диссертация полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») в действующих редакциях, предъявляемым к

диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



Горелов Александр Васильевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН
Горелова Александра Васильевича заверяю

Ученый секретарь к.м.н.



Никитина Т.С.

Дата 15 апреля 2024 г.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации
Адрес организации: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А
Электронный адрес: crie@psr.ru
Сайт организации: <https://www.crie.ru>
Тел : 8-495-672 10 69