

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гусева Дениса Александровича о работе Ермоленко Константина Дмитриевича на тему «Кампилобактериоз у детей: диагностика, клинико-патогенетическая характеристика и персонифицированная терапия», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационной работы. Кампилобактериоз привлекает значительное внимание по всему миру из-за его широкого географического распространения, интенсивного циркуляции среди людей, животных и окружающей среды, а также высоких показателей заболеваемости и серьезного социально-экономического ущерба, наносимого этой инфекцией. Распространенность кампилобактериоза колеблется от 3 до 44,9% всех кишечных инфекций. В экономически развитых странах кампилобактериоз занимает ведущее место в этиологической структуре острых диарей и выявляется чаще, чем дизентерия и сальмонеллезы. По имеющимся данным заболеваемость кампилобактериозом имеет тенденцию к росту, причем и темпы прироста, и уровень заболеваемости детей кампилобактериозом значительно выше таковых у взрослых.

Несмотря на пристальное внимание, уделяемое кампилобактериозу, клинико-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 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 персонифицированного 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 изучений 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 геморрагических колитов у детей. Также в работе показано, что *Campylobacter* spp. являются наиболее частыми этиологическими агентами геморрагических колитов у детей, составляя $42,1 \pm 3,3\%$ всех выявленных возбудителей.

Установлена актуальная высокая частота детекции штаммов кампилобактерий резистентных к фторхинолонам — $45,6 \pm 3,4\%$ и макролидам — $35,1 \pm 1,8\%$, а также выявление феномена мультирезистентности 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 персонафицированную 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 ФРОП после перенесенного кампилобактериоза.

Разработаны математические модели прогнозирования негладкого течения кампилобактериоза и его неблагоприятных исходов. Факторами, влияющими на высокую частоту развития оказались: тяжесть инфекции по шкале Кларка, уровень *Bacteroides fragilis*, генотип возбудителя *flgE*⁺, *cdtB*⁺ и *cdtC*⁺, наличие гемоколита, высокий уровень зонулина на 14 сутки заболевания и возраст пациента менее 3 лет.

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 заключается в предоставлении убедительных доказательств 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 ФРОП, 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.

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.

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 47 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.

Структура и содержание диссертации. Диссертация имеет традиционную структуру, 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. Существуют ли ограничения и противопоказаний для назначения персонифицированной симбионтной терапии аутопробиотиками? В каких случаях она не показана?

2. Каким образом в практической медицине может быть применен выявленный автором феномен высокой степени согласованности результатов фенотипического и генотипического анализа резистентности кампилобактерий к антибактериальным препаратам?

3. Какие преимущества имеет представленная автором диагностическая модель двухэтапной диагностики кампилобактериоза по сравнению с рутинными методами идентификации возбудителя? Существуют ли возможности повышения чувствительности и специфичности применяемых методов лабораторной диагностики?

4. Были ли выявлены другие закономерности между наличием генов факторов вирулентности у возбудителя и утяжелением течения кампилобактериоза помимо генотипа возбудителя *flgE*⁺, *cdtB*⁺ и *cdtC*⁺.

Заданные вопросы не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку.

Заключение

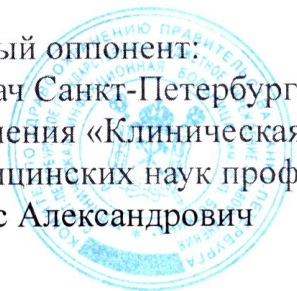
Диссертация Константина Дмитриевича Ермоленко «Кампилобактериоз у детей: диагностика, клинико-патогенетическая характеристика и персонифицированная терапия», выполненная при научном консультировании академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Ю.В.

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., имеющая важное значение для 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:

Главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»
доктор медицинских наук профессор
Гусев Денис Александрович



Подпись профессора Гусева Дениса Александровича заверяю

Начальник отдела кадров

ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»

Коваль Светлана Сергеевна

Дата 26 апреля 2024 г.

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина»

Адрес организации: 191167, г.Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д 3

Телефон: 8(812)4097900

Электронный адрес: kibbotkin@bk.ru

Сайт организации: <https://botkinaspb.ru/>