

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 Самодовой Ольги Викторовны о диссертационной работе Ермоленко Константина Дмитриевича «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

Диссертационная работа К.Д. Ермоленко посвящена решению актуальной проблемы – разработке и научному обоснованию методических подходов к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей.

В настоящее время кампилобактериоз является основной причиной бактериальных кишечных инфекций во всем мире. Кампилобактерии вызывают диарейные заболевания чаще, чем представители рода *Salmonella* spp., *Escherichia* spp. или *Shigella* spp., а также составляет значительную долю в структуре диареи путешественников.

В странах, где давно внедрена система эпидемиологического надзора и выявления кампилобактериоза, заболеваемость варьирует от нескольких десятков до сотен на сто тысяч населения, а эпидемиологический тренд имеет тенденцию к росту. В Российской Федерации заболеваемость кампилобактериозом явно недооценена, что обусловлено в том числе и проблемами лабораторной диагностики, поэтому оптимизация методологических подходов к выявлению кампилобактериоза является важной практической задачей, решение которой позволяет повысить частоту этиологической верификации инфекции, а значит, и качество лечения.

Однако бремя кампилобактериоза обусловлено не только его значительной распространенностью, но и осложнениями, ранними и поздними, включая тяжелые демиелинизирующие полинейропатии, синдром Гийена-Барре, реактивный артрит, не исключается ассоциация *Campylobacter* spp. с колоректальным раком, пищеводом Барретта, а также возможными исходами в виде функциональных нарушений органов пищеварения, поэтому определение предикторов негладкого течения заболевания позволит не только улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам в остром периоде, но и

предупредить развитие осложнений и отдаленных последствий.

Кампилобактериоз называют проблемой общественного здравоохранения глобального значения, в том числе из-за растущей антибиотикорезистентности бактерий, которая значительно ограничивает возможности лечения и определяет поиск новых подходов к терапии кампилобактериоза в направлении биоценозсберегающих технологий, что и было определено автором работы в качестве одной из приоритетных задач.

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

Теоретическое обобщение и решение научной проблемы отражено в цели исследования, которая полностью соответствует заявленной теме.

Достоверность научных положений и выводов автора диссертации подтверждается всесторонним изучением и обобщением уже имеющихся актуальных данных по проблеме кампилобактериоза, опубликованных в отечественных и зарубежных источниках, что позволило обосновать правильную постановку цели исследования, сформулировать конкретные задачи и определить методологию и дизайн исследования, который отличается тщательным планированием объема и спектра проводимых исследований, выбором корректных методов статистического анализа для получения аргументированных и обоснованных выводов.

К.Д. Ермоленко решены все поставленные задачи с использованием современных клинических, лабораторных, функциональных и биологических, в том числе экспериментальных, методов исследования.

В работе были использованы результаты наблюдения и обследования большой выборки пациентов с кампилобактериозом в остром периоде заболевания, получавших лечение в отделении кишечных инфекции ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА в период с 2019 по 2023 гг., и в периоде реконвалесценции при катамнестическим наблюдении в течение 12 месяцев. Уникальностью данной работы является экспериментальная часть исследования, как метод проверки достоверности, выполненная *in vitro* и *in vivo* на биологической модели кампилобактериоза мышей.

Выносимые на защиту положения отражают научные результаты и итоги работы.

Выводы сформулированы корректно, практически соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают новые методические подходы к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором представлена и научно обоснована комплексная модель диагностики кампилобактериоза с учетом преимуществ каждого метода, чувствительности и специфичности, в конкретных клинических условиях, что позволило значимо улучшить выявляемость инфекции.

Установлена частота резистентности штаммов кампилобактерий к различным группам антимикробных препаратов (фторхинолонам, макролидам), а также удельный вес мультирезистентных возбудителей к 3 и более группам антибактериальных препаратов с анализом фенотипов лекарственной устойчивости кампилобактерий.

Научным результатом исследования явилось определение резистоста кампилобактерий с оценкой генетических детерминант антибиотикорезистентности, а также частоты значимых генов вирулентности, что позволяет оптимизировать назначение антимикробных препаратов, прогнозировать риски развития аутоиммунных полинейропатий и тяжелого течения заболевания, а также представить характеристику клинической картины в зависимости от генотипа возбудителя.

Показана сопоставимость результатов фенотипического и генотипического анализа резистентности кампилобактерий к антибактериальным препаратам, что подтверждает возможность использования молекулярно-генетических методов для быстрой оценки потенциальной чувствительности *Campylobacter* spp. к антибиотикам.

Определен удельный вес редких видов возбудителя *C. hyoilei* (3,2 %), *C. upsaliensis* (9,7 %), *C. hyointestinalis* (1,6 %), что расширяет научные знания по спектру видовой принадлежности *Campylobacter* spp. и определяет необходимость клинической оценки потенциала патогенности редко встречающихся видов возбудителя.

Ермоленко К.Д. установлена ключевая роль микробиоценоза кишечника и особенностей иммунного ответа в патогенезе кампилобактериоза у детей, оценка которых позволяет прогнозировать характер течения заболевания и риски формирования функциональных расстройств органов пищеварения у детей в исходе кампилобактериоза.

Автором определены предикторы негладкого течения и исходов кампилобактериоза на основе математических моделей.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Значимость полученных научных результатов состоит в том, что разработанная и научно обоснованная автором методология верификации и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей на основе комплексной клинико-патогенетической оценки течения заболевания позволяет оптимизировать выявляемость, терапию и исходы инфекции.

Использование персонифицированной симбионтной терапии кампилобактериоза

направлено на уменьшение необоснованной противомикробной терапии, что является одной из пяти задач ВОЗ для реализации глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Автором впервые представлена структура постинфекционных функциональных расстройств органов пищеварения у детей в исходе кампилобактериоза, что является важным для клинической практики как врачей первичного звена здравоохранения, так и узких специалистов, то есть практическая значимость работы определяется широтой области практического применения полученных результатов.

Разработанные и внедренные в практику диагностические и прогностические модели позволили повысить качество диагностики кампилобактериоза, уменьшить частоту развития функциональных расстройств органов пищеварения и негладкого течения инфекции у детей.

Научные и практические результаты диссертации используются в образовательных программах высшего медицинского и непрерывного медицинского образования.

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 на 40 научных и 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 используются в образовательном процессе в СЗГМУ им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) и ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (г. Новосибирск).

Структура и содержание диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 297 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание объекта и методов исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 51 рисунком, содержит 51 таблицу. Библиографический указатель включает 326 источников (49 отечественных и 277 зарубежных авторов).

Во введении автором обоснована тема диссертации, ее актуальность, объект и предмет исследования, научно-практическая ценность и научная новизна, сформулированы цели и задачи, методы их решения, научные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе**, состоящей из восьми подразделов, представлен детальный обзор актуальных публикаций и выполненных ранее исследований, посвященных различным аспектам кампилобактериоза. Выделены нерешенные вопросы и определены направления научного исследования.

Во **второй главе** – объект и методы исследования, представлен дизайн научной работы, методика решения научной проблемы, подробная характеристика групп пациентов, критерии включения и исключения пациентов из исследования.

Лабораторное обследование пациентов включало не только традиционные гематологические, биохимические, бактериологические, молекулярно-генетические, инструментальные методы диагностики, но и специфические тесты, позволяющие оценить выраженность кишечного воспаления (фекальный кальпротектин) и кишечную проницаемость (фекальный зонулин), а также иммунологические методы исследования, что в целом позволило комплексно подойти к решению поставленных задач и представить научно обоснованные выводы. Уникальностью работы является экспериментальная часть, выполненная *in vitro* и *in vivo* на биологической модели кампилобактериоза мышей.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований. Проведена сравнительная оценка диагностической ценности основных методов диагностики кампилобактериоза – иммунохроматографического, флуоресцентного иммуноанализа, культурального и молекулярно-генетического. С использованием модели дерева решений определен оптимальный алгоритм лабораторной верификации кампилобактериоза.

Автором установлена ведущая роль кампилобактерий в структуре этиологических факторов гемоколитов у детей, включенных в исследование. Определена резистентность *Campylobacter* spp. к антибиотикам и фенотипы лекарственной устойчивости кампилобактерий. Обращает на себя внимание выделение кампилобактерий, обладающих

фенотипической резистентностью ко всем исследуемым антибактериальным препаратам, что подтверждает целесообразность поиска новых направлений этиотропной терапии, что и было успешно предпринято автором в отношении изучения антагонистической активности пробиотиков и аутопробиотиков при кампилобактериозе.

Четвертая глава посвящена клинико-лабораторной характеристике кампилобактериоза у детей. С использованием логистического регрессионного анализа выделены эпидемиологические предикторы риска инфицирования. Анализ микробиома кишечника детей с кампилобактериозом, в том числе с использованием технологии метагеномного секвенирования 16S рРНК, позволил научно обосновать целесообразность использования в лечении кампилобактериоза пробиотической терапии.

В **пятой главе** диссертации автором проведена оценка эффективности различных схем лекарственной терапии кампилобактериоза у детей, определены факторы риска негладкого течения заболевания, продемонстрирована эффективность персонифицированной симбионтной терапии в группе детей с негладким течением инфекции.

В **шестой главе** автор представил результаты катаранестического наблюдения пациентов, перенесших кампилобактериоз. Анализ анамнестических, клинико-лабораторных, в том числе иммунологических данных и особенностей микробиома кишечника пациентов с кампилобактериозом, а также генетических и фенотипических свойств возбудителя, позволил установить наиболее значимые предикторы риска формирования функциональных нарушений органов пищеварения в периоде реконвалесценции.

В главе «**обсуждение**» автор кратко представляет основные научные и практические результаты, отражающие принципиальные итоги работы, сопоставляет их с уже опубликованными данными российских и зарубежных авторов, логически излагает установленные закономерности и доказывает обоснованность выводов и рекомендаций.

Выводы обоснованы, практически соответствуют задачам и отражают основные результаты и решение задач исследования. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы. Личный вклад автора в решение научной проблемы не вызывает сомнений.

Автореферат К.Д. Ермоленко полностью отражает содержание диссертации, оформлен в соответствии с действующей нормативной документацией. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

При рецензировании работы возникли следующие вопросы (в порядке дискуссии):

1. Как осуществлялась рандомизация при назначении пробиотика и аутопробиотика детям с негладким течением кампилобактериоза и в трех группах детей при назначении препаратов для сравнения эффективности различных схем лекарственной терапии кампилобактериоза?

2. Автор подчеркивает, что терапия кампилобактериоза при помощи аутопробиотических энтерококков проводилась впервые в мире, имеются данные о патентах в РФ, описывающих использование аутопробиотиков для лечения различных заболеваний. Есть ли российский и зарубежный опыт использования аутопробиотиков у детей, были ли зарегистрированы нежелательные явления по уже опубликованным данным, и были ли таковые в исследуемой выборке пациентов? Какие потенциальные риски могут быть при использовании аутопробиотиков у детей в раннем и отдаленном периоде?

3. На основе алгоритма дерева решений разработана модель, заключающаяся в последовательном применении полимеразной цепной реакции и флюоресцентного иммуноанализа (ФИА). Если чувствительность (вероятность положительного результата диагностического теста при наличии болезни) диагностики кампилобактериоза при использовании ПЦР составляет 92,2 %, а ФИА — 83,1 %, то как можно объяснить последовательность использования менее чувствительного теста после более чувствительного, ведь чувствительный тест наиболее информативен при отрицательном его результате, то есть с большей вероятностью исключает наличие кампилобактериоза?

Заключение

Заданные вопросы не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку. 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 научно-квалификационным исследованием, имеющим большое научное и практическое значение для медицины в решении актуальной проблемы по разработке и обоснованию подходов к диагностике и персонифицированной терапии кампилобактериоза у детей с учетом клинико-патогенетической характеристики заболевания.

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,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
Адрес: 163000, г. Архангельск, пр-т. Троицкий 51 тел.: +7(8182)28-57-91,
e-mail: info@nsmu.ru