

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Кокоревой Светланы Петровны на диссертационную работу Дзотцовой Элины Сергеевны на тему «Клинико-патогенетическое обоснование коррекции антибиотик-ассоциированных нарушений микробиома при острых респираторных инфекциях у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

### **Актуальность темы выполненной диссертационной работы**

Острые респираторные инфекции (ОРИ) во всем мире стабильно остаются на высоком уровне по частоте возникновения в структуре патологий органов дыхания. В педиатрической практике ОРИ продолжают занимать лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии. В детском возрасте более высока вероятность осложнений, затяжного течения ОРИ и, как следствие, назначения антибактериальной терапии (АБТ). При этом в рутинной практике антибактериальные препараты зачастую назначаются детям при острых респираторных инфекциях без учета показаний к их применению. Несмотря на безопасность и эффективность антибактериальной терапии, её использование может привести к потенциальным краткосрочным и долгосрочным негативным последствиям для кишечной микробиоты. Например, сокращение разнообразия таксономических групп, чрезмерный рост патогенных видов (таких как *Clostridioides difficile*), распространение генов устойчивости к антибиотикам. Однако до сих пор не существует стандартизированных подходов к комплексной терапии дисбиотических нарушений у детей.

С учетом вышесказанного работа Дзотцовой Э.С., имеющая целью, оптимизировать лечение осложненных форм острых респираторных инфекций у детей на основании изучения изменений микробиома с применением молекулярно-генетических методов, является своевременной, актуальной, представляет значимый интерес для науки и практической медицины.

## **Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов**

Достоверность представленных данных определена соответствием основным положениям доказательной медицины, обусловлена достаточным количеством обследованных, продуманным использованием критериев включения пациентов, использованием современных методов обследования пациентов и статистических подходов к математической обработке полученных данных. Диссертационная работа Дзотцовой Э. С. выполнена в дизайне открытого сравнительного проспективного когортного исследования. Собственные данные получены при комплексном обследовании 248 детей в возрасте от 1 до 14 лет, из них 200 пациентов с осложненным течением ОРВИ и 48 условно здоровых детей, обследованных амбулаторно. Исследование проводилось в 2 этапа с комплексным и всесторонним обследованием пациентов на всех этапах исследования с применением современных методик обследования и ежедневным наблюдением за детьми. На 1 этапе методом 16S рРНК секвенирования установлены изменения микробиома ЖКТ, ротоглотки, наружных половых органов (у девочек) до назначения антибиотикотерапии и показана эффективность *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в коррекции этих изменений на фоне антибиотикотерапии. На 2 этапе установлена эффективность Бак-сет беби и Бак-сет форте как препаратов пробиотической коррекции как в острый период заболевания, так и на этапе ранней реконвалесценции (14±2 дня после завершения АБТ). Особого внимания заслуживает тщательность проведения клинических особенностей течения осложненных ОРВИ в зависимости от предложенных схем терапии.

Таким образом, научные положения диссертации сделаны на фактическом материале, полученном в результате собственных исследований. Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные и современные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой статистической значимости результатов работы и полученных выводов. Выносимые на защиту научные положения, выводы,

практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Научная новизна исследования**

Автором получены новые сведения о клинико-патогенетических особенностях осложненных форм острых респираторных инфекций у детей старше года в зависимости от изменений микробиома различных биотопов. Описаны изменения в микробиоценозе ротоглотки, кишечника и гениталий (у девочек) на основании оценки микробиоты, полученных методом секвенирования гена 16S рРНК.

Установлено, что еще до начала антибактериальной терапии на фоне раннего развития осложненного течения ОРИ у детей имеют место изменения в микробиомах ротовой полости и наружных половых органов (у девочек) – снижение биоразнообразия микробиома, в первую очередь по альфа-разнообразию, также выявлены отличия по бета-разнообразию. При анализе генитальной микробиоты обнаружено повышение общего числа микроорганизмов. Эти факты, несомненно, интересны и требуют продолжения исследования с подробным анализом анамнестических данных по предшествующей антибактериальной терапии данной когорты пациентов.

Впервые с применением метода секвенирования 16S рибосомальной РНК бактерий проведена сравнительная оценка эффективности пробиотической поддержки и анализ изменения богатства микробиоты в динамике у детей старше 1 года с осложненной формой ОРИ на фоне применения пробиотика и только с АБТ.

Разработан и научно обоснован алгоритм подбора рациональной пробиотической поддержки острых респираторных инфекций у детей старше 1 года в зависимости от анамнеза, длительности антибиотикотерапии и выраженности антибиотик-ассоциированного синдрома.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные автором на основе применения молекулярно-генетических методов данные о составе микробных сообществ разных локусов в дебюте ОРИ с осложненным течением у детей имеют значение не только для науки, но и для практического здравоохранения. Показана частота развития антибиотик-ассоциированного синдрома у детей с осложненной формой острой респираторной инфекции, всесторонне изучены особенности клинической симптоматики как со стороны ЖКТ (в том числе с использованием Бристольской шкалы), так и внекишечные проявления. Продемонстрировано положительное влияние дифференцированной стартовой пробиотической поддержки при осложненном течении ОРИ. Разработан и научно обоснован алгоритм подбора рациональной пробиотической поддержки острых респираторных инфекций у детей старше 1 года на основании оценки выраженности антибиотик-ассоциированного синдрома.

## **Оценка содержания и завершенности диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит 230 страниц машинописного текста. Список используемой литературы состоит из 290 источников, среди них 47 отечественных и 243 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 59 рисунками, содержит 20 таблиц.

Во введении показана значимость проблемы ОРИ, в полном объеме обоснована актуальность исследования, грамотно представлена цель и задачи, результаты решения которых, диссертант представил в соответствующих главах. Материалы и методы современны и адекватны поставленным задачам.

Обзор литературы посвящен анализу имеющихся отечественных и зарубежных публикаций по современному состоянию проблемы острых респираторных инфекций. Отдельное внимание уделено антибиотик-ассоциированным осложнениям у детей при осложненных формах острых



респираторных инфекций. Автором показана роль изменения нормального микробного разнообразия кишечника, как патогенетического фактора, приводящего к утяжелению инфекционного заболевания. Наряду с этим освещены современные методы терапии антибиотик-ассоциированных осложнений у детей, включая возможность применения пробиотической поддержки. Обзор литературы написан грамотно, достаточно полно освещает изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, дана общая характеристика групп обследованных пациентов, описаны исследованные группы с указанием критериев включения в исследование и исключения, описаны применяемые клинические, лабораторные и статистические методы исследования. Важным аспектом данной работы является одновременное изучение микробиома ротоглотки, кишечника и гениталий (у девочек) у пациентов с острой респираторной инфекцией в сравнении с клинически здоровыми детьми. Для этого автором был использован метод секвенирования 16-*s* РНК. Стоит отметить широкий спектр проведенных обследований, хорошо проведенную статистическую обработку материала с использованием современных методов.

В третьей главе представлена оценка состояния микробиома кишечника, ротовой полости, гениталий у девочек при осложненном течении ОРИ в острый период заболевания, на фоне применения антибиотикотерапии без пробиотической поддержки и с включением *S. boulardii* CNCM I-745. Установлено, что включение эукариотического пробиотика на основе *Saccharomyces boulardii* коротким курсом в терапию детей старше одного года с осложненными формами ОРИ на фоне применения антибиотиков способствует более быстрому купированию симптомов интоксикации, катаральных явлений, региональной лимфаденопатии, разрешению гастроинтестинальных симптомов, а так же внекишечных проявлений ААС, однако его влияние на выявленные лабораторно дисбиотические нарушения незначительно.

В четвертой главе представлены данные состояния микробиома кишечника при осложненном течении ОРИ на фоне применения антибиотикотерапии без подключения пробиотика и с включением мультиштаммового пробиотика, а также в постантибиотический период. Автором показано, что назначение мультиштаммового пробиотика в период АБТ способствовало более быстрому купированию симптомов интоксикации, препятствовало развитию ААС, в том числе минимизировало проявления со стороны ЖКТ, способствовало сохранению богатства микробиоты, а в постантибиотический период содействовало повышению альфа-разнообразия.

В пятой главе на основании полученных данных при ежедневном осмотре и мониторинге симптомов ААС, установленных изменений при 16S рРНК секвенировании был разработан алгоритм тактики выбора рациональной пробиотической поддержки детей старше 1 года при осложненных формах ОРИ. Применение данного алгоритма позволило снизить длительность лихорадки у детей с ОРИ, уменьшить долю пациентов с антибиотико-ассоциированным синдромом, проявляющимся не только поражением органов ЖКТ, но и слизистых ротоглотки и урогенитального тракта.

В заключении автор приводит анализ и обсуждение полученных результатов с доступными данными отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Заключение, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Материалы диссертационной работы были многократно представлены на конгрессах и конференциях. Опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации, в соавторстве подготовлено учебное пособие для врачей, получено авторское свидетельство на регистрацию базы данных

«Цифровой архив показателей для выявления клинико-лабораторных особенностей осложненного течения острой респираторной инфекции у детей старше 1 года и оптимизации пробиотикопревенции» № 2024623572.

Фрагменты работы были представлены на XVIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (22-24 октября 2019 г.), на постерной сессии «Конкурса молодых ученых XXII Ежегодного конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»» (4-5 декабря 2023 г.), на Конференции молодых ученых и специалистов Центрального НИИ эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний» (29-30 мая 2024 г.). Содержание автореферата соответствует материалу, изложенному в диссертации и опубликованных работах.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы. При изучении работы, в плане дискуссии возникли вопросы, не влияющие на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. Целесообразно ли в рутинной практике при осложненном течении ОРИ у детей исследование микробиома с использованием метода секвенирования бактериальных генов 16S рРНК?
2. Исследование микробиома каких локусов наиболее информативно для старта пробиотической терапии и контроля ее эффективности?

### **Заключение**

Диссертация Дзотцовой Элины Сергеевны на тему «Клинико-патогенетическое обоснование коррекции антибиотик-ассоциированных нарушений микробиома при острых респираторных инфекциях у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором



