ОТЗЫВ на автореферат
диссертационной работы Лазаревой Марии Александровны на тему: «Этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Носоглоточная колонизация *S. pneumoniae* рассматривается как основной резервуар инфекции и фактор ее распространения. У здоровых детей назофарингеальное носительство пневмококка является предпосылкой для развития мукозальных респираторных или инвазивных инфекций. Поскольку носительство *S. pneumoniae* является основной предпосылкой распространения пневмококковых болезней, необходимо динамическое наблюдение за спектром циркулирующих серотипов. Для оценки эффективности вакцинопрофилактики необходимо учитывать соответствие их состава серотипам, циркулирующим в каждом конкретном регионе. Не менее важен мониторинг антимикробной резистентности *S.pneumoniae*. Эмпирическая антибактериальная терапия должна строго основываться на региональных данных о чувствительности микрофлоры. Расширение сведений о серотиповом разнообразии *S. pneumoniae* и его антибиотикорезистентности имеет определяющее значение для рациональной антибактериальной терапии.

Таким образом, диссертационная работа Лазаревой М.А. посвящена актуальной проблеме педиатрии – изучению носительства *S. pneumoniae* в различных когортах детей в возрасте до 5 лет, анализу актуальных серотипов пневмококка и их чувствительности к антибиотикам для улучшения эмпирической антибактериальной терапии.

Для достижения цели автором была проведена корректно спланированная работа, во время выполнения которой был определен спектр микробного носительства при острых пневмониях, отитах, синуситах, бактериемиях у 864 госпитализированных детей в возрасте до 5 лет (не получавших антибактериальную терапию), проанализирован вклад

пневмококка в структуру заболеваемости. У 541 ребенка с острым средним отитом на основании микробиологического анализа жидкости среднего уха проанализирована бактериальная этиология этого заболевания. Сравнение частоты носительства пневмококка в носоглотке у здоровых воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей было проведено у 246 детей в возрасте до 5 лет.

В результате проведенного исследования М.А.Лазаревой было установлено, что частота носоглоточного носительства пневмококка выше у воспитанников детских дошкольных учреждений, в этой же когорте детей выше частота выявления штаммов с множественной устойчивостью к антибиотикам.

При анализе серотипового спектра штаммов *S.pneumoniae* у всех включенных в исследование групп детей выявлено преобладание обычных, так называемых «педиатрических» серотипов 19F, 6A и 6B, 23F, 14, которые составили более 75% распределения в разных когортах обследованных. Данные о циркулирующих серотипах пневмококка важны для прогнозирования эффективности вакцинации от пневмококковых инфекций, которая началась в РФ после ее введения в отечественный календарь иммунизации в 2014 г, поскольку позволяют оценить перекрытие серотипов существующими вакцинами. Эффективность применяемых пневмококковых вакцин может быть оценена, исходя из соответствия их состава серотипам *S. pneumoniae,* циркулирующим в конкретном регионе. Изменение спектра циркулирующих серотипов пневмококка можно ожидать после введения массовой вакцинации в РФ, что предполагает продолжение подобных исследований в дальнейшем, причем для Московского региона данные о серотиповом спектре пневмококка, его клональной структуре и чувствительности к антибиотикам, полученные М.А.Лазаревой, могут стать отправной точкой при проведении динамического анализа. Эти результаты исследования представляют очевидную практическую значимость.

Еще одним важным для клиницистов результатом данной диссертационной работы являются сведения о нарастании в последние годы устойчивости пневмококка к антибиотикам. Выявлен рост устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину, макролидам, клиндамицину. На основании полученных в исследовании новых данных об устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам диссертантом сформулированы рекомендации по антибактериальной терапии пневмококковых инфекций. Показана высокая чувствительность *S. pneumoniae* к амоксициллину, что позволяет рекомендовать его препаратом первого выбора при острых бактериальных инфекциях пневмококковой этиологии у детей. Значительный рост резистентности исследованных штаммов пневмококка к макролидным антибиотикам свидетельствует о нецелесообразности рутинного использования любых макролидов для лечения пневмококковых инфекций. В работе представлены также новые данные о генетических механизмах устойчивости пневмококка к макролидам.

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 статей в отечественной и зарубежной печати, включая 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на различных научно-практических конференциях в России и за рубежом.

Работа основана на достаточном количестве наблюдений с использованием современных методов исследования. Выводы логично вытекают из выполненной работы и отражают ее сущность.

Таким образом, диссертационная работа Лазаревой Марии Александровны «Этиологическая роль Streptococcus pneumoniae при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста» является законченной научно-квалификационной работой и выполнена на достаточном методическом уровне. В диссертации решена важная для педиатрии задача – определены циркулирующие серотипы пневмококков до начала массовой вакцинации в

РФ, дана характеристика спектра их резистентности к антибиотикам у детей в возрасте до 5 лет.

Диссертационная работа М.А. Лазаревой по актуальности темы исследования, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Лазарева Мария Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и
иммунотерапии аллергических заболеваний
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Профессор, доктор медицинских наук
Заслуженный деятель науки РФ
Тел. +7 (495) 917-49-00
105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а
e-mail:vaccinums@gmail.com

Костинов М.П.

Подпись профессора, д.м.н. Костинова М.П. заверяю:
Ученый секретарь института
к.б.н. Андронова Н.И.

11 сентября 2015 года

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Лазаревой Марии Александровны на тему: «Этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Диссертационная работа Лазаревой М.А. посвящена одной из актуальных проблем педиатрии – пневмококковой инфекции. Пневмококк является основным этиологическим фактором развития бактериальных респираторных инфекций, острых средних отитов, синуситов, а также значимым этиологическим агентом развития тяжелых инвазивных инфекций, таких как бактериемия и менингит. На сегодняшний день их нельзя считать неизбежными, поскольку существует возможность эффективной вакцинопрофилактики и действенной антибактериальной терапии в случае развития заболевания.

Целью исследования Лазаревой М.А. явилось определение циркулирующих серотипов пневмококков и выявление спектра их резистентности к антибиотикам у здоровых носителей и детей с острыми респираторными инфекциями. Актуальность проблемы обосновывает тот факт, что дети младшего возраста являются группой особого риска. Колонизация слизистой носоглотки пневмококками, характерная для указанной возрастной группы, рассматривается как важный фактор распространения пневмококковой инфекции, а дети – носители вирулентных серотипов пневмококка – как основной резервуар инфекции. Необходимость динамического наблюдения за спектром циркулирующих серотипов пневмококка в различных регионах важна для прогнозирования и оценки эффективности вакцинопрофилактики. Мониторинг чувствительности *Str. pneumoniae* к наиболее широко используемым антибиотикам может способствовать оптимизации антибактериальной терапии.

Для решения поставленных диссертантом задач в многоцентровом проспективном двухлетнем исследовании, проведенном в г. Москве, определен спектр микробного носительства при острых пневмониях, отитах, синуситах, бактериемиях у 864 госпитализированных детей в возрасте до 5 лет, проанализирован вклад *Str. pneumoniae* в структуру заболеваемости. Также изучен серотиповой спектр *Str. pneumoniae* у здоровых носителей и проанализировано

совпадение спектра циркулирующих серотипов S. pneumoniae в исследованных когортах детей с серотипами, включенными в современные конъюгированные пневмококковые вакцины, на основании чего спрогнозирована достаточная эффективность вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в результате начавшейся в стране массовой иммунизации.

В работе представлены новые данные о чувствительности пневмококка к различным антибиотикам, проведен анализ молекулярно-генетических механизмов антибактериальной резистентности к антибактериальным препаратам из класса макролидов, дана клональная характеристика 32 штаммов *Str. pneumoniae* с множественной устойчивостью к антибиотикам.

Основные материалы диссертационного исследования отражены в 7 печатных работах, 4 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, одна статья выпущена в зарубежном печатном издании.

Основные положения работы обоснованы, обладают научной новизной и имеют существенную научную и практическую значимость. Представленное исследование полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым Министерством образования и науки Российской Федерации к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Лазарева Мария Александровна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия».

Зав. кафедрой детских инфекционных болезней
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н. Ильина Светлана Владимировна С.В. Ильина

Подпись д.м.н. Ильиной С.В. заверяю:

10 сентября 2015

Адрес организации: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Тел.: +7 (3952)243825
e-mail: rectorat.ismu@yandex.ru

Подпись С.В. Ильиной удостоверяю
Специалист по кадровой работе
«10» 09 2015 г.