«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

академик РАО, доктор педагогических наук, кандидат психологических наук

_____ Е.И.Михайлова

«11» сентября 2015г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Актуальность проведенного исследования

Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является основным этиологическим фактором тяжелых инвазивных инфекций, таких как бактериемия и менингит, а также наиболее частым бактериальным возбудителем внебольничной пневмонии, острого среднего отита и синусита у детей во всем мире. Группой особого риска при этом являются дети младшего возраста. Носоглоточная колонизация пневмококком рассматривается как основной резервуар инфекции и фактор ее

распространения. У здоровых детей носоглоточное носительство пневмококка является предпосылкой для развития мукозальных респираторных или инвазивных инфекций.

Поскольку носительство 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 конкретном регионе. Не менее важен мониторинг антимикробной резистентности пневмококка. В последнее десятилетие международные программы по мониторингу антимикробной резистентности выявляют значительный рост устойчивости пневмококков к наиболее часто назначаемым антибиотикам.

Важное медико-социальное значение проблемы пневмококковых инфекций мотивировало выполнение данной диссертационной работы, основной целью которой явилось определение циркулирующих серотипов пневмококков и анализ спектра их резистентности к антибиотикам у здоровых носителей и детей с острыми респираторными инфекциями в возрасте до 5 лет для улучшения эмпирической антибактериальной терапии.

Научная новизна

Получены современные данные о носоглоточном носительстве *S. pneumoniae* у детей младшего возраста. Доля *S. pneumoniae* составила 31% у здоровых детей и 47% у детей с острыми респираторными инфекциями в спектре бактериальной колонизации носоглотки.

Поведен анализ бактериальной этиологии острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет. Анализ выявил особенности этиологической структуры отопатогенов в Московской популяции детей, полученные данные отличаются от результатов исследований в ряде других стран. В работе показана лидирующая роль *S. pneumoniae* при остром среднем отите, его доля

составила 69%. Частота выделения *S. pyogenes* (18%) в нашем исследовании значительно превышала таковую для *H. influenzae* (13%) и *M. catarrhalis* (9%).

В диссертационном исследовании М.А.Лазаревой представлена характеристика серотипового спектра циркулирующих пневмококков у детей младшего возраста. Установлено преобладание серотипов 19F, 6A и 6B, 23F, 14, которые составили > 75% распределения в разных когортах обследованных детей. У детей с острыми респираторными бактериальными инфекциями, в том числе с острым средним отитом актуальными являются также серотипы 3 и 19A.

Получены новые данные о возросшей в последние годы устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам. Уровень резистентности циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам превышает 30%, а в группе здоровых носителей он достигает 40% к 14- и 15-членным макролидам и 31% к 16-членному макролиду спирамицину, что позволяет считать нецелесообразным их применение при пневмококковых инфекциях.

Представлены данные об изменении механизмов резистентности *S. pneumoniae* к макролидам. Полученные данные демонстрируют, что в последние годы в России значительно увеличилось число штаммов, имеющих сразу два механизма резистентности к макролидам, этот фенотип связан с генетическими элементами клональных комплексов наиболее резистентных пневмококков.

Впервые были описаны в России изоляты пневмококка с множественной устойчивостью принадлежали к ограниченному числу клональных линий. Анализ клональной структуры пневмококков показал преобладание изолятов, относящихся к клональному комплексу CC320. Штамм пневмококка серотипа 19A с ST320, обнаруженный в ходе настоящей работы, является первым пневмококком такого рода, выявленным в нашей стране.

Практическая значимость:

Полученные в исследовании данные о серотиповом составе изолятов пневмококка, данные о чувствительности к антибиотикам у детей младшего возраста могут быть использованы для мониторирования изменений сероэпидемиологии, сиквенс-типов и резистентности *S.pneumoniae* после начала массовой вакцинации от пневмококковой инфекции, включенной в российский календарь иммунизации в конце 2014 года.

Реальная эффективность применяемых пневмококковых вакцин может быть оценена, исходя из соответствия их состава серотипам пневмококка, циркулирующим в конкретном регионе. Результаты исследований показывают совпадение спектра циркулирующих серотипов на 63,5 - 81% для 7-валентной и 10-валентной и на 86 - 93% для 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в различных когортах детей младшего возраста.

Сопоставление данных с результатами исследований 20 лет назад показывает, что спектр серотипов пневмококка у носителей остался стабильным. Изменение спектра циркулирующих серотипов пневмококка можно ожидать при введении массовой вакцинации в нашей стране.

Установленные в работе сероэпидемиология и молекулярно-генетические характеристики *S.pneumoniae* обосновывают использование ПКВ с расширенным охватом серотипов, включая серотип 19А.

На основании полученных в исследовании новых данных об устойчивости *S.pneumoniae* к антибиотикам могут быть сформулированы рекомендации по антибактериальной терапии пневмококковых инфекций. Сохраняющаяся высокая чувствительность *S.pneumoniae* к амоксициллину позволяет рекомендовать его препаратом первого выбора при острых бактериальных инфекциях пневмококковой этиологии у детей.

Достоверность и обоснованность положений, выносимых на защиту

Диссертация написана по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания объёма и методов исследования, трех глав с описанием собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 22 отечественных и 195 иностранных источников. Работа иллюстрирована рисунками, таблицами и клиническими наблюдениями. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследований, обоснованы большим фактическим материалом и отражают их содержание.

Обоснованность и достоверность полученных результатов определяются высоким научно-методическим уровнем работы и достаточным объемом материалов исследования. Использованные в работе данные лабораторно-инструментальных исследований получены автором при использовании стандартизованных диагностических методов, на сертифицированном оборудовании. Все полученные результаты проанализированы с помощью современных статистических методов и статистически значимы.

При обсуждении результатов использовано сопоставление авторских данных и полученных ранее сведений по теме исследования, и установлена их сопоставимость.

Основные положения диссертации изложены в автореферате, опубликованы в 7 научных работах, в том числе 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикаций. Результаты работы обсуждались на ведущих конференциях, симпозиумах и съездах.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации построены на основании доказательных исследований и могут быть широко использованы в практической работе при диагностированных мукозальных

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации построены на основании доказательных исследований и могут быть широко использованы в практической работе при диагностированных мукозальных респираторных или инвазивных инфекциях. Научные данные, касающиеся рациональной антибактериальной терапии могут быть включены в учебные планы циклов для подготовки ординаторов, циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по специальности 14.01.08- Педиатрия.

Материалы диссертации рекомендуется опубликовать в виде методических рекомендаций и пособия для врачей, они могут быть использованы в качестве учебного пособия на курсах усовершенствования педиатров.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования М.А. Лазаревой нет.

Заключение

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, в которой решена актуальная задача по определению серотипового разнообразия циркулирующих штаммов пневмококка и анализу его чувствительности к антибиотикам у детей в возрасте до 5 лет, что имеет важное значение для педиатрии.

Диссертация охватывает основные вопросы исследуемой научной проблемы и отличается логичностью и внутренним единством. Этапы работы отражают последовательный план исследования.

Комплексность и объем выполненных исследований, методология доказательной медицины, положенная в основу анализа материала, позволили получить достоверные и убедительные результаты.

По актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения диссертация соответствует требованиям

пункта 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».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова» « 2 » сентября 2015 года (протокол № 1).

Профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Северо-Восточный федеральный университет
имени М.К. Аммосова»
доктор медицинских наук, профессор Н.В. Саввина

Адрес: Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск,
ул. Белинского, д.58, тел. (4112) 49-69-82
E-mail: nadvsavvina@mail.ru

Личную подпись д.м.н., профессора Н.В. Саввиной заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВПО
«Северо-Восточный федеральный
Университет имени М.К. Аммосова» Е.Ф. Шарин