ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.023.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 29.09.2015 № 29

О присуждении Лазаревой Марии Александровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Этиологическая роль Streptococcus pneumoniae при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста» по специальности 14.01.08 – педиатрия принята к защите 7 июля 2015 года, протокол № 20 диссертационным советом Д 001.023.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» (119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1, создан в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 714 НК от 02.11.2012, частичное изменение состава в соответствии с приказом Министерства образования и науки РФ № 632 НК от 23.06.2015).

Соискатель Лазарева Мария Александровна, 1987 года рождения, в 2010 году окончила Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Педиатрия», с 2012г. является академическим аспирантом в отделении неотложной педиатрии с группой анестезиологии – реанимации Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертации выполнена в отделении неотложной педиатрии с группой анестезиологии – реанимации Научно–исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ.

Научный руководитель – доктор медицинских наук Куличенко Татьяна Владимировна, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, отделение неотложной педиатрии с группой анестезиологии – реанимации, заведующая.

Научный консультант - доктор медицинских наук Маянский Николай Андреевич, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Овсянников Дмитрий Юрьевич - доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», кафедра педиатрии, заведующий;

Заплатников Андрей Леонидович - доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра педиатрии, профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», г. Якутск, в своем положительном заключении, подписанном Саввиной Надеждой Валерьевной, доктором медицинских наук, профессором кафедры педиатрии и детской хирургии указала, что по актуальности, научной новизне и практической значимости, методологии исследования и уровню внедрения следует считать научную работу Лазаревой М.А. законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи 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.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях 4.

В статье «Роль Streptococcus pneumoniae в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г. Москвы в 2011–2012 гг.» (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Маянский Н.А., Куличенко Т.В., Полунина Т.А., Лазарева А.В., Алябьева Н.М., Катосова Л.К., Пономаренко О.А., Колтунов И.Е., Иваненко А.М., Дегтярёва Е.А., Кондратенко Н.В., Корсунский А.А., Константинов К.В., Тулупов Д.А., Лазарева М.А. Педиатрическая фармакология. 2013. Т.10 (№5). С. 6–12) представлены обширные сведения о распределении серотипов неинвазивных пневмококков в России. Авторский вклад 70,0%.

В статье «Носоглоточное носительство Streptococcus pneumoniae у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет» (Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Маянский Н.А. Вопросы современной педиатрии. 2015; Т.14 (№2). С. 246-255) было проанализировано серотиповое разнообразие и антимикробная резистентность S. pneumoniae при носоглоточном носительстве у детей в возрасте до 5 лет. Авторский вклад 85,0%.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- д.м.н., профессора, заведующего лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Костинов М.П. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

- д.м.н., заведующей кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Ильиной С.В. Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их непосредственной научной деятельностью в области педиатрии, ориентированной на изучение различных заболеваний, вызванных пневмококковыми инфекциями у детей, в том числе острого среднего отита, подходов к выбору антибактериальной терапии. Выбор ведущей организации обосновывается наличием в учреждении кафедры педиатрии, на которой работают профильные специалисты, способные оценить уровень представленной диссертационной работы по педиатрии. Сведения об официальных оппонентах и ведущей организации размещены на сайте: http://www.nczd.ru.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны рекомендации по антибактериальной терапии пневмококковых инфекций на основании полученных в исследовании новых данных об устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам;

предложено использовать полученные в исследовании данные о чувствительности к антибиотикам, серотиповом составе изолятов пневмококка у детей младшего возраста для мониторирования изменений сероэпидемиологии, сиквенс-типов и резистентности *S. pneumoniae* после начала массовой вакцинации от пневмококковой инфекции, включенной в российский календарь иммунизации в 2014г;

доказано, что повышение уровня резистентности исследованных штаммов пневмококка к макролидным антибиотикам до 30-40% свидетельствует о нецелесообразности рутинного использования данной группы препаратов для лечения пневмококковых инфекций. Выявленная сохраняющаяся высокая чувствительность *S.pneumoniae* к амоксициллину позволяет рекомендовать его препаратом первого выбора при острых бактериальных инфекциях пневмококковой этиологии у детей;

введен алгоритм выбора антибактериальной терапии при острых бактериальных инфекциях, в том числе при остром среднем отите.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что изоляты пневмококка с множественной устойчивостью принадлежат к ограниченному числу клональных линий, которые не были описаны в России ранее. 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;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс микробиологических и серологических исследований, основой данной работы явилось определение циркулирующих серотипов *S. pneumoniae* и их чувствительности к антибиотикам у здоровых носителей и детей в возрасте до 5 лет с острыми респираторными бактериальными инфекциями. В многоцентровом проспективном 2-х летнем исследовании был определен спектр микробного носительства при острых пневмониях, отитах, синуситах, бактериемиях у 864 госпитализированных детей в возрасте до 5 лет, проанализирован вклад пневмококка в структуру заболеваемости. На основании микробиологического анализа жидкости среднего уха, полученной при тимпаноцентезе или спонтанной перфорации барабанной перепонки, проанализирована бактериальная этиология острого среднего отита у 541 ребенка;

изложены данные о носоглоточном носительстве *S. pneumoniae* у детей младшего возраста, его частота у неорганизованных здоровых детей этой возрастной группы, а также у детей, посещающих детский сад, и у воспитанников детского дома;

раскрыта проблема выбора эмпирической антибактериальной терапии при подозрении на острую бактериальную инфекцию у детей в клинической практике в Москве. Отмечено, что часто выбор терапии не соответствует рекомендациям ВОЗ. Выявлено преобладание парентерального введения

антибактериальных препаратов, что не соответствует рекомендациям международных руководств, по данным которых, подавляющую долю средних отитов и пневмоний у детей можно вылечить при пероральном приеме амоксициллина. Широкое применение антибиотиков и их нерациональный выбор способствуют росту резистентности *S. pneumoniae* к противомикробным препаратам;

изучены циркулирующие серотипы пневмококков, а также дана характеристика спектра их резистентности к антибиотикам у здоровых носителей и детей с острыми респираторными инфекциями в возрасте до 5 лет;

проведена модернизация алгоритмов назначения антибактериальной терапии при острых бактериальных инфекциях пневмококковой этиологии у детей.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены данные о серотиповом разнообразии актуальных штаммов *S. pneumoniae* и их устойчивости к антибиотикам, которые позволили сформулировать рекомендации по выбору методов вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у детей, а также данные об оптимизации антибактериальной терапии при пневмококковых инфекциях, которые используются в консультативно-диагностическом центре и в НИИ педиатрии ФГБУ «НЦЗД» Минздрава России; результаты излагаются в учебном курсе на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова;

определены данные об актуальных серотипах *S.pneumoniae*, которые позволяют прогнозировать эффективность вакцинации от пневмококковых инфекций после начала массовой иммунизации детского населения;

создана система практических рекомендаций по использованию пневмококковой конъюгированной вакцины с расширенным охватом серотипов, включая серотипы 19А и 6А с учетом сероэпидемиологии и

молекулярно-генетических характеристик *S. Pneumoniae* со множественной устойчивостью к антибиотикам.

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию изучения серотипового состава изолятов пневмококка после начала массовой вакцинации от пневмококковой инфекции.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

теория проведенного исследования построена на известных проверяемых данных и фактах, описанных в отечественной и зарубежной литературе, и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

идея базируется на ранее полученных данных и их анализе, обобщении российского и зарубежного опыта исследования данной проблемы педиатрии;

использованы для сопоставления ранее полученные исследователями данные, свидетельствующие о преобладании «педиатрических» серотипов пневмококка (19F, 6B, 23F, 14 при лидирующей позиции 19 серогруппы); Изменение спектра циркулирующих серотипов пневмококка можно ожидать при введении массовой вакцинации в нашей стране;

установлено совпадение по существу авторских результатов с представлениями, опубликованными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методы сбора и обработки исходной информации. Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов при помощи пакета прикладных программ «SPSS 20.0» (SPSS Statistics, США). Для сравнения распределения патогенов и серотипов *S. pneumoniae* использовали таблицы сопряженности, критерий χ^2 или точный тест Фишера. Для сравнения долей использовали Z-критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора в составлении программы исследования, определении критериев

включения и исключения пациентов, а также перечня необходимых параклинических исследований; формировании базы исходных данных, их систематизации и статистической обработке; научном анализе полученных результатов, подготовке научных публикаций.

На заседании 29.09.2015 года диссертационный совет принял решение присудить Лазаревой М.А. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 9 докторов наук по специальности 14.01.08 – «Педиатрия», участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 26, против 1, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета Зоркин С.Н.

Ученый секретарь
диссертационного совета Винярская И.В.

"1" октября 2015 г.