

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Ермоленко Константина Дмитриевича на диссертационную работу Полуниной Анны Владимировны «Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21.

Педиатрия. Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Новикова Валерия Павловна.

Актуальность темы диссертации. Пандемия COVID-19 официально завершилась, однако коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает оставаться предметом пристального внимания медицинского сообщества. За два года мир пережил пять волн подъёма заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, каждая из которых была связана с появлением новых штаммов вируса. Однако, следует отметить, что будущие вспышки инфекции могут быть вызваны не только новыми вариантами SARS-CoV-2, но и сочетанным с SARS-CoV-2 заражением несколькими вирусами, в том числе и другими возбудителями острых респираторных заболеваний. Это значительно усложняет разработку стратегии борьбы с инфекцией осложнений после перенесенной вирусной инфекции. Внелегочные осложнения, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, доминируют в клинической картине новой коронавирусной инфекции у детей. Согласно исследованиям, диспепсические расстройства проявляются с высокой частотой случаев педиатрических заболеваний COVID-19. Наиболее распространенными симптомами являются тошнота, диарея и абдоминальные боли.

Высокая изменчивость генома вируса SARS-CoV-2 приводит к постоянному появлению новых вариантов, каждый из которых может иметь свои особенности в плане заразности, тяжести заболевания и реакции на лечение. Научная литература и практический опыт врачей показывают, что дети, как правило, переносят COVID-19 легче, чем взрослые. Хотя масштабных исследований долгосрочных последствий COVID-19 у детей пока



недостаточно, всё больше данных свидетельствует о наличии постковидного синдрома даже у детей, перенёсших инфекцию бессимптомно. Это тревожный сигнал, требующий дальнейшего изучения.

Симптоматика постковидного синдрома у детей весьма разнообразна. Она включает в себя целый спектр проявлений, от относительно лёгких, таких как утомляемость и одышка, до более серьёзных, например, боли в груди, учащённое сердцебиение, боли в мышцах и множество гастроинтестинальных проявлений в постковидный период. Важно понимать, что эти симптомы могут проявляться у детей по-разному и со стороны разных органов и систем, их интенсивность и продолжительность также варьируются. Некоторые дети могут испытывать лишь лёгкий дискомфорт, в то время как другие сталкиваются с достаточно серьёзными и длительными проблемами со здоровьем. Кроме того, у детей существует риск развития синдрома СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции, который оказывает негативное воздействие на растущий организм. Системный подход к исследованию постковидного синдрома у детей, включающий в себя многодисциплинарные исследования с участием педиатров, кардиологов, неврологов и других специалистов, является крайне необходимым для разработки эффективных стратегий лечения и реабилитации. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление факторов риска развития постковидного синдрома у детей, а также на разработку методов ранней диагностики и профилактики этого состояния.

Влияние COVID-19 на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является одним из менее освещенных, но значимых аспектов заболевания. В ряде случаев COVID-19 манифестирует диарейным синдромом изолированно или одновременно с поражением респираторного тракта. Несмотря на преобладание респираторных проявлений, гастроинтестинальные симптомы также часто регистрируются у детей, что создает диагностические трудности при дифференциации COVID-19 с диареей от других вирусных инфекций с аналогичной симптоматикой.

Детальное описание клинических форм поражения ЖКТ при COVID-19, особенно в педиатрической практике, представляет научный и практический интерес. Патогенез гастроинтестинальных проявлений COVID-19 остается недостаточно изученным. Необходимы дальнейшие исследования для углубленного понимания механизмов воздействия COVID-19 на детей и факторов, предрасполагающих к развитию желудочно-кишечных симптомов. Существуют работы, посвященные изучению патогенеза поражений ЖКТ при COVID-19 и в постковидном периоде, однако данные о механизмах абдоминальной боли и диареи в острой фазе инфекции и после нее у детей остаются ограниченными.

Автор ставит цель - на основе комплексного изучения клинических проявлений новой коронавирусной инфекции и их динамики, молекулярно-биологических и иммунологических параметров выявить патогенетические механизмы возникновения гастроэнтерологических симптомов при COVID-19, усовершенствовать методы их лечения и профилактики постковидного поражения ЖКТ у детей. Вытекающие из целевой установки задачи исследования четко сформулированы, конкретны и логичны.

Изложенное выше подтверждает, что диссертационная работа Полуниной Анны Владимировны, целью которой является выделение особенностей проявления желудочно-кишечных симптомов и их динамики, выявление патогенетических механизмов возникновения гастроэнтерологических симптомов при COVID-19 и профилактика постковидного поражения ЖКТ у детей.

Вытекающие из целевой установки задачи исследования четко сформулированы, конкретны и вполне логичны.

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

Многосторонний анализ и обобщение научных работ российских и зарубежных исследователей по изучаемой проблеме определяет

обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и отражают суть выполненной работы.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые установлено в России проведена оценка микробиоценоза кишечника при COVID-19 у детей методом секвенирования 16S рибосомной РНК (рРНК); и так же показаны изменения микробиоты в ходе болезни и в постковидный период и выявлена связь конкретных видов и родов микроорганизмов с гастроэнтерологическими проявлениями коронавирусной инфекции; проведено исследование уровня кишечной проницаемости у детей с новой коронавирусной инфекцией, ее динамики в ходе болезни и установлена связь с гастроэнтерологическими клиническими проявлениями. Выявлена взаимосвязь между выделением вируса SARS-CoV-2 из кала и микробиоценозом у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию с поражением желудочно-кишечного тракта и в постковидный период. Проведена оценка эффективности приема синбиотика для профилактики гастроэнтерологических проявлений в постковидный период.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования с помощью 16S рРНК секвенирования выявлены микробиологические маркеры абдоминальной боли. Доказано, что при наличии факторов риска развития гастроинтестинальных симптомов через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции детям необходимо диспансерное наблюдение и профилактическое лечение. 6. Установлено, что для профилактики постковидных гастроинтестинальных расстройств эффективно использование синбиотика, содержащего комплекс из 9 пробиотических штаммов в концентрации 10 4,5 млрд КОЕ и пребиотика (фруктоолигосахарида) в

возрастной дозировке, на 30 дней после выздоровления от новой коронавирусной инфекции.

Достоверность и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается репрезентативным количеством педиатрических пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В работе использованы известные и современные лабораторные, молекулярно-биологические и рентгенологические методы исследования. Применены современные методы статистической обработки результатов исследования.

Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на конференциях и конгрессах. По материалам диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, 7 из них в научно-рецензируемых журналах, так же зарегистрированы 2 базы данных.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу стационаров города, таких как СПбГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», а также в работе практикующих участковых врачей-педиатров г. Санкт-Петербурга, работающих в СПбГБУЗ ГП № 56 ДПО № 48 и СПб ГБУЗ ГП № 19 ДПО № 43 Отдельные положения диссертации использованы при написании учебно-методических пособий, клинических рекомендаций «Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме» (утверждены 17-м Национальным конгрессом терапевтов и 25-м съездом Научного общества гастроэнтерологов России, Москва, 12–14 октября 2022 г.) ; и образовательную деятельность в лекционный материал и практические занятия для студентов педиатрического факультета на кафедре пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми и на кафедре инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Оценка содержания, завершенности и оформления диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, двух глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы, трех глав с описанием и обсуждением результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 36 рисунками. Список литературы состоит из 266 источников, из которых 64 отечественных и 202 зарубежных. Главы представляют собой самостоятельные разделы исследования, логично связаны между собой.

В обзоре литературы (глава 1) полно и логично изложены современные аспекты, касающиеся актуальности и частоты гастроинтестинальных проявлений на фоне течения новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. В настоящей работе рассматриваются патогенетические аспекты поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19. Уточнено, что механизмы повреждения ЖКТ вирусом SARS-CoV-2 выходят за рамки прямого цитопатического воздействия на энтероциты. Дополнительные исследования подтверждают, что механизмы поражения ЖКТ при инфекции SARS-CoV-2 не ограничиваются непосредственным влиянием на энтероциты; вирус также может инициировать дисбаланс в составе кишечной микробиоты и негативно влиять на функционирование оси "кишечная микробиота – легкие". В обзоре литературы описаны работы включающие состояние микробиоты кишечника при разных респираторных инфекциях, в том числе вызванной вирусом COVID-19. Большинство работ выполнено с участием взрослых пациентов. Таким образом, проведенные на взрослой популяции исследования выявили глубокие изменения в фекальных микробиомах пациентов с COVID-19, характеризующиеся обогащением условно-патогенным микроорганизмом и истощением полезного комменсала.

Глава 2 «Пациенты и методы исследования» включает общую характеристику обследованных больных и дизайна исследования,

материалов и методов, использованных в работе. Методы, используемые при исследовании, полностью отвечают целям и задачам исследования.

Обращает внимание достаточно высокий методологический уровень статистической обработки полученных данных с использованием программы Jamovi версии 2.3.28. Количественные данные описывались различными способами в зависимости от типа распределения.

В главе 3 изложены результаты исследования. Глава начинается с подробного клинического описания группы исследуемых детей. Несомненную ценность представляет подробная и квалифицированная клиническая характеристика обследованных детей, которая свидетельствует о том, что Полунина Анна Владимировна является достаточно опытным клиницистом.

В 4 главе диссертационного исследования представлены уникальные клинико-лабораторные особенности гастроинтестинальных проявлений у детей с COVID-19 и в постковидный период. Проведена оценки кишечного микробиома методом 16S рПНК секвенирования у детей. В результате показаны изменения микробиоты в ходе болезни и в постковидный период и выявлена связь конкретных видов и родов микроорганизмов с гастроэнтерологическими проявлениями коронавирусной инфекции. У детей впервые исследован уровень кишечной проницаемости в динамике заболевания и в постковидный период, установлена взаимосвязь кишечной проницаемости с гастроэнтерологическими клиническими проявлениями. Доказана эффективность приема синбиотика для профилактики гастроэнтерологических проявлений в постковидный период.

В ходе исследования автором с помощью нейронной сети были выделены 5 признаков, сопровождающих наличие постковидных гастроинтестинальных симптомов у детей через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. Было доказано, что ведущую роль в развитии гастроинтестинальных симптомов через месяц после выздоровления от новой коронавирусной инфекции играют

нарушения кишечной микробиоты, а именно выявление рода Actinobacteriota и вида Actinobacteria в стуле методом 16S рРНК секвенирования, отсутствие синбиотического лечения, повышенный уровень зонулина в стуле и пищевая аллергия в анамнезе.

В рамках исследования был проведено динамическое выделение вируса SARS-CoV-2 из стула, при этом выявлена положительная значимая корреляционная связь между наличием болей в животе и вирусовыделением SARS-CoV-2 в стуле.

В 5 главе представлен анализ результатов исследования. Полуниной Анной Владимировной дано научное обоснование целесообразности применения полученных данных, для определения ролей в патогенезе формирования гастроинтестинальных проявлений в течении инфекционного периода и в постковидные период.

В заключение диссертации автор сформулировал семь выводов, которые непосредственно вытекают из его личных данных. Все выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из поставленных задач и соответствуют основным положениям диссертации, полностью отражают результаты исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно и применимы в клинической практике.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание работы, оформление автореферата соответствует общепринятым требованиям.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа Полуниной Анны Владимировны соответствует паспорту научной специальности 3.1.21.- педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины. Тематика диссертационного исследования посвящена изучению особенностей состояния желудочно-кишечного тракта у детей с новой коронавирусной инфекцией.

Замечания по диссертационной работе

Все разделы данной диссертационной работы хорошо иллюстрированы рисунками, убедительно документируя полученные результаты, что свидетельствует о глубоком и детальном изучении материалов исследования. Диссертация написана хорошим литературным языком. Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

1. Какой патогенетический механизм, по Вашему мнению, в наибольшей степени определяет повышение уровня фекального зонулина через 1 месяц после перенесенного COVID-19?
2. Были ли выявлены различия в изменении состава кишечного микробиоценоза и в исходах заболевания у пациентов, получавших антибиотики, в зависимости от группы препаратов и длительности их применения?
3. В качестве фактора, повышающего вероятность развития гастроинтестинальных явлений после COVID-19, вы отмечаете пищевую аллергию. Рассматриваете ли вы обострение аллергопатологии как дополнительный механизм, утяжеляющий течение COVID-19? Целесообразно ли включать меры по элиминации вероятных аллергенов в состав мероприятий по профилактике развития постковидных гастроинтестинальных расстройств?

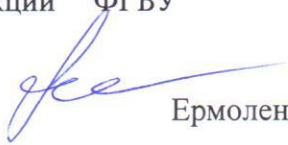
Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертационная работа Полуниной Анны Владимировны на тему «Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)», , выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора В.П. Новиковой, является законченной научно-квалификационной работой, содержащее новое научно-обоснованное решение научной задачи по выявлению патогенетических механизмов возникновения

гастроэнтерологических симптомов при COVID-19, и необходимость проведения профилактики постковидного поражения ЖКТ у детей, имеющей важное значение для педиатрии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований представленная диссертационная Полуниной А.В. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (с дополнениями и изменениями), предъявляемым к научным исследованиям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент: доктор медицинских наук,
заведующий НИО кишечных инфекций ФГБУ
ФНКЦИБ ФМБА России



Ермоленко Константин Дмитриевич

Дата « 21 » апреля 2025 года

Подпись К.Д. Ермоленко, д.м.н. заведующего НИО
кишечных инфекций ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России

«заверяю»

ученый секретарь ученого совета
ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России, к.м.н., доцент



В.М. Волжанин

Дата « 21 » апреля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России)

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9
Телефон 670-01-11, e-mail: niidi@niidi.ru