

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Захаровой Ирины Николаевны 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.

Актуальность темы диссертации. Пандемия COVID-19, начавшаяся в конце 2019 года, оказала существенное влияние на здоровье детей, отголоски которого мы наблюдаем на протяжении четырех лет. Среди всех заболевших COVID-19, доля детей составила от 16 до 20 процентов, что подчеркивает важность изучения влияния этой инфекции на детское здоровье. На протяжении всей пандемии наблюдалась смена доминирующих генетических вариантов COVID-19, что сопровождалось изменениями картины заболевания. Многообразие клинических проявлений COVID-19 создавало определенные трудности для врачей, поскольку симптомы болезни могли быть схожими с проявлениями других инфекционных заболеваний, что затрудняло проведение точной дифференциальной диагностики, а также выбор тактики обследования и лечения детей.

Одним из мало изученных, но важных аспектов COVID-19 являются его желудочно-кишечные симптомы. У части больных заболевание проявляется диарейным синдромом, напоминающим течение классической острой кишечной инфекции. Необходимо проводить дифференциальный диагноз между COVID-19 с диарейным синдромом и другими вирусными инфекциями, способными вызвать схожие симптомы. Научный и практический интерес представляет собой подробное описание клинических форм поражения ЖКТ при COVID-19, особенно в детской популяции. Патогенетические механизмы, приводящие к таким проявлениям, до сих пор не изучены в полной мере, что создает необходимость проведения дальнейших исследований, чтобы лучше понять, как COVID-19 влияет на детей и какие факторы способствуют развитию желудочно-кишечных

симптомов. На сегодняшний день опубликован ряд работ, исследующих патогенез формирования поражения ЖКТ во время и после перенесенного COVID-19. В литературе приводятся ограниченные сведения о механизмах формирования болей в животе и диарейного синдрома в момент течения новой коронавирусной инфекции у детей и в постковидный период. В связи с вышеизложенным, тема диссертационной работы Полуниной А.В., посвященная изучению состояния желудочно-кишечного тракта у детей с новой коронавирусной инфекцией является актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. В диссертационной работе Полуниной А.В. было уточнено клиническое течение новой коронавирусной инфекции, показано, что COVID-19 у детей сопровождается симптомами, характерными для острой респираторной вирусной инфекции. Получены сведения об особенностях желудочно-кишечных проявлений в период острого течения заболевания, так и в постковидный период. Доказано значимое возобновление частоты абдоминальных болей в постковидный период. Диссертантом выявлена положительная значимая корреляционная связь между наличием болей в животе и выделением SARS-CoV-2 в стуле как в начале, так и в конце заболевания. Автором впервые установлены значимые изменения кишечной микробиоты у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию, в сравнении с группой здоровых детей. С помощью нейросети определено, что ведущую роль в патогенезе постковидных гастроинтестинальных расстройств играет нарушение кишечной микробиоты, а именно выявление микробов рода *Actinobacteriota* и вида *Actinobacteria* в стуле методом 16S рРНК секвенирования, а также повышенная кишечная проницаемость (высокий уровень зонулина в стуле), манифестация проявлений пищевой аллергии и отсутствие синбиотического лечения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Полуниной А.В. не вызывает сомнений. Автором четко сформулирована цель, позволившая за счет комплексного изучения клинических проявлений новой коронавирусной инфекции и их динамики, молекулярно-биологических и иммунологических параметров выявить патогенетические механизмы возникновения гастроэнтерологических симптомов при COVID-19 для усовершенствования методов их лечения и профилактики постковидного поражения ЖКТ у детей. Достижению цели способствовало точное определение задач исследования, использование современных методик исследований. Объем выборки достаточен (270 пациентов включено в проспективное, наблюдательное клиническое исследование по типу «случай — контроль»), использованы современные методики статистической обработки исходной информации (программа Jamovi версии 2.3.28), что позволило минимизировать случайные и систематические ошибки и доверительно относиться к полученным результатам. На втором этапе проведена оценка клинико-лабораторных особенностей гастроинтестинальных проявлений у детей с Covid-19, так же кишечного микробиома и кишечной проницаемости у детей с инфекцией Covid-19 и в постковидный период. Все научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, изложены четко и конкретно. Выводы и практические рекомендации достоверны, аргументированы и отвечают поставленной цели и задачам. 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.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. В ходе диссертационного исследования Полуниной А.В. получены клинико-лабораторные особенности

гастроинтестинальных проявлений у детей с Covid-19, состава кишечного микробиома и состояния кишечной проницаемости у детей с инфекцией Covid-19 и в постковидный период. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается внедрением результатов диссертационного исследования в практическую деятельность стационаров города, таких как СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», а также в работе практикующих участковых врачей-педиатров г. Санкт-Петербурга, работающих в СПб ГБУЗ 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 диссертации, ее завершенности. Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, и библиографического указателя, включающего 266 источников, из которых 64 отечественных и 202 зарубежных. 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. Автор во «Введении»

четко обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования и определяет задачи для ее реализации, а также выдвигает положения, которые могут быть использованы в качестве защиты диссертации. Обзор литературы стилистически грамотно освещает имеющиеся актуальные данные научных исследований по теме диссертации и подтверждает значимость выбранной темы. В работе автор затрагивает вопросы медицинского, организационного и профилактического характера, которые касаются патогенетического и многофакторного воздействия вируса Sars-Cov-2 на ЖКТ у детей. В проведенном исследовании изучены и проанализированы известные достижения и теоретические положения других авторов по вопросам воздействия вируса SARS-CoV-2 не только на дыхательную систему, но и на различные органы и ткани организма, которые содержат рецепторы [ангиотензин-превращающего фермента 2 — angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)], играющие ключевую роль в проникновении вируса в клетку. Среди наиболее поражаемых систем — желудочно-кишечный тракт, что позволило глубоко исследовать изучаемую проблему. Однако патогенез изменений в ЖКТ и гастроинтестинальных жалоб у детей малоизучен.

Глава «Материалы и методы» построена традиционно, автор даёт подробную характеристику групп и методов исследования. Методы, используемые при исследовании, полностью отвечают целям и задачам исследования, особенно следует отметить используемый современный метод диагностики микробиома кишечника — 16 S рРНК секвенирование. При помощи методов статистического анализа, можно получить информацию, которая будет иметь четкую и обоснованную аргументацию.

Глава 3 включает в себя клиническую характеристику детей, больных новой коронавирусной инфекцией: жалобы детей, больных новой коронавирусной инфекцией; анамнестические данные обследованных больных; анамнез болезни и эпидемиологический анамнез; анамнез жизни обследованных детей разных возрастных групп; результаты объективного обследования больных COVID-19. В главе 4 описаны клинико-лабораторные особенности

гастроинтестинальных проявлений у детей с COVID-19. Глава 5 содержит анализ кишечного микробиома методом 16 S рНК секвенирования в динамике, по сравнению с группой здоровых детей, так же проведена оценка кишечной проницаемости и вирусывыделения в динамике, проанализировано значение синбиотика в профилактике постковидных гастроэнтерологических симптомов, изменений микробиоты и кишечной проницаемости у детей. В заключении диссертации автор сформулировал семь выводов, которые непосредственно вытекают из его личных данных.

В ходе проведенного исследования, автором был выявлена ведущая роль кишечной микробиоты в патогенезе постковидных гастроинтестинальных расстройств, так же доказано наличие нарушений кишечной проницаемости в постковидный период у детей. Диссертантом были получены данные, позволяющие узнать особенности гастроинтестинальных проявлений новой коронавирусной инфекции в разные возрастные периоды детского возраста. Автором продемонстрировано изменение кишечного микробиома в момент острого течения новой коронавирусной инфекции, на момент выздоровления и в постковидный период. Найдены значимые микроорганизмы связанные с абдоминальной болью в разные периоды заболевания и в постковидный период. Доказана эффективность применения синбиотического лечения для всех групп пациентов – оно значительно снижает частоту гастроинтестинальных проявлений (боли в животе, диарея), препятствует нарушению кишечной проницаемости и нарушениям кишечной микробиоты даже после приема антибактериальной терапии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата соответствует существующим требованиям, в достаточной степени отражает содержание диссертации, содержит научные положения, выносимые на защиту, а также

выводы и практические рекомендации, список опубликованных автором печатных работ. Основные положения и результаты диссертационной работы апробированы на научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, форумах регионального и федерального, международного уровней.

Замечания и вопросы. В целом диссертационная работа заслуживает положительной оценки. Содержание диссертационной работы полностью соответствует теме, открывая при этом пути дальнейших исследований. Принципиальных замечаний нет. К несущественным недостаткам работы следует отнести имеющиеся отдельные неудачные стилистические обороты.

При изучении материалов диссертации возникли следующие вопросы:

1. Какие отличительные черты микробного разнообразия Вы выявили в детской популяции в своем исследовании, в отличие от изменений микробного разнообразия у взрослых на фоне COVID-19?
2. В Вашем диссертационном исследовании прогноз развития постковидных гастроинтестинальных нарушений разработан на основе работы нейросети. Скажите, пожалуйста, как Вы проводили обучение нейросети?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней». Диссертационная работа Полуниной Анны Владимировны на тему: «Состояние желудочно-кишечного тракта у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» является научной квалификационной работой, в которой решена научная задача по выявлению особенностей изменений состояния желудочно-кишечного тракта на фоне COVID-19, прогнозирования желудочно-кишечных расстройств в постковидный период и их профилактики у детей.

Работа полностью 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:

заведующий кафедрой педиатрии имени

академика Г. Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Доктор медицинских наук, профессор

И.Н. Захарова

«15» апреля 2025г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Захаровой И.Н. заверяю

Ученый секретарь ученого совета

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России,

Доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Чеботарева

Адрес организации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Телефон: +7(495) 680-05-99

Email: rmapo@rmapo.ru

Официальный сайт: <https://rmapo.ru>