

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента Кокоревой Светланы Петровны на диссертационную работу Николаевой Светланы Викторовны «Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей: клинико-иммунологические особенности, диагностика, тактика терапии» представленную на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни».

### Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Острые респираторные инфекции (ОРИ) всегда остаются актуальной проблемой здравоохранения в связи с их широкой распространенностью, отсутствием специфической профилактики большинства заболеваний и значительными экономическими потерями. Среди ведущих возбудителей ОРИ лидирующую позицию занимают вирусы респираторной группы, спектр их достаточно широк и продолжает расширяться благодаря открытию новых возбудителей: аденовирусы, вирусы парагриппа и гриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, риновирусы, бокавирусы, коронавирусы и др. Этиологическая структура острых респираторных инфекций зависит не только от региона, года наблюдений, сезона, возраста обследованных пациентов, но и имеющихся лабораторных возможностей, чувствительности тест-систем, широты обследования.

Исследования последних лет показали насколько широко распространены сочетанные инфекции, в которых встречаются комбинации нескольких инфекционных агентов в самых разных сочетаниях. Несомненно, взаимовлияние различных патогенов изменяет известное типичное течение заболеваний, структуру и частоту развития осложнений. Изучение взаимодействий возбудителей при ОРИ очень сложная задача, с учетом широкого спектра инфекционных агентов. Еще более сложной проблемой

является поиск путей лечения и реабилитации пациентов с сочетанной патологией.

Целью работы явилась оптимизация подходов к диагностике и терапии острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на основании изучения их этиологических и клинико-иммунологических особенностей. В этой связи, диссертационная работа Николаевой Светланы Викторовны, посвященная острым вирусным инфекциям респираторного тракта сочетанной этиологии у детей, является своевременной и актуальной.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На основании использования современных молекулярно-генетических методов показана частота распространения, этиологическая структура ОРВИ как моно-, так и сочетанной этиологии в зависимости от возраста пациентов, эпидемического сезона в разные периоды наблюдения.

Установлены ведущие тенденции эпидемиологических изменений в группе ОРВИ за последние 15 лет: устойчивое снижение роли гриппа, как следствие плановой специфической вакцинации, рост роли риновирусной инфекции, увеличение доли ОРВИ сочетанной этиологии с отсутствием выраженной сезонности.

Расширены представления об особенностях клинического течения респираторных инфекций, вызванных различными сочетаниями наиболее распространенных респираторных вирусов (риновируса, вируса гриппа, активных форм ВГЧ6А/В, сезонного коронавируса, метапневмовируса, бокавируса, вируса парагриппа, аденовируса), и сочетанного течения респираторного микоплазмоза с вирусными респираторными патогенами.

Впервые установлены три сценария взаимодействия респираторных возбудителей между собой при ОРВИ сочетанной этиологии: синергизм (риновирусно-вирусная ОРВИ), антагонизм (микоплазменно-риновирусные, грипп-вирусные ОРВИ) и индифферентность (ВГЧ6А/вирусные ОРВИ).

Установлены иммунологические особенности при ОРВИ сочетанной этиологии в отличие от моноинфекций: более выраженное снижение параметров клеточного иммунного статуса при отсутствии разницы в продукции интерферона (ИФН) I и II типов в разгар болезни.

Разработаны методы прогноза этиологии, оценки вероятности развития ОРВИ сочетанной этиологии у детей разных возрастных групп, определения факторов риска развития осложненного течения на основе многофакторного кластерного анализа результатов клинического наблюдения.

Подтверждена эффективность комплексной противовирусной терапии и дифференцированного использования пробиотиков в лечении ОРВИ сочетанной этиологии у детей, а также необоснованность стартовой терапии антибиотиками.

Создан научно обоснованный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при ОРВИ сочетанной этиологии у детей, позволивший улучшить исход и прогноз данной категории заболеваний.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработанный алгоритм прогноза вероятной этиологии ОРВИ в зависимости от возраста ребенка, индекс сочетанных форм и метод оценки вероятности развития ОРВИ сочетанной этиологии, позволяют предположить этиологию заболевания и рассчитать риски развития данной патологии. Данное исследование имеет несомненную практическую значимость в связи с возможностью врача своевременно выбрать правильную тактику терапии, облегчающую не только течение острого периода болезни у ребенка, но и влияющее на частоту развития осложнений.

Выбору оптимальной терапии способствуют полученные диссертантом данные о клинико-лабораторных особенностях острых инфекций респираторного тракта сочетанной этиологии у детей, что позволяет оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию. Данные об особенностях изменений иммунного статуса ОРВИ сочетанной

этиологии служат основанием для дифференцированного назначения иммуностропных препаратов (рекомбинантных интерферонов, пробиотиков).

Анализ анамнестических данных, преморбидного фона, уровня поражения респираторного тракта, клинической манифестации болезни позволяют выявить факторы риска формирования неблагоприятного течения болезни и принять персонифицированное решение о назначении адекватной терапии. Внедрение в практику разработанного комплекса диагностических, прогностических и лечебных мероприятий при ОРВИ сочетанной этиологии у детей позволяет улучшить результаты лечения, снизить частоту осложнений и сократить длительность пребывания в стационаре (а, следовательно, внутрибольничного инфицирования) таких пациентов.

Положения, разработанные автором, своевременны, значимы и представляют большой интерес для практического здравоохранения. Полученные результаты исследования создают основу для оптимизации диагностики и терапии острых респираторных инфекций у детей. Результаты могут быть рекомендованы к внедрению в практику лечебно-профилактических учреждений инфекционного и педиатрического профиля. Оценивая значения результатов исследования для науки, можно сделать вывод о несомненной важности исследования.

#### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом.**

Диссертация написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, восемь глав результатов исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 220 страницах машинописного текста, иллюстрирована 62 таблицами, 44 рисунками, 1 клиническим примером. Указатель цитируемой литературы содержит 214 источников, из них 131 зарубежных авторов.

Обзор литературы представлен тремя разделами, в которых проведен анализ имеющихся на сегодняшний день данных об эпидемиологических и клинических особенностях ОРВИ сочетанной этиологии у детей. Показаны объективные трудности диагностических и терапевтических подходов. Рассматриваются вопросы применения иммуностропных препаратов и пробиотиков с доказанной клинической эффективностью, что в полной мере обосновывает актуальность работы.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн проведенных исследований, принципы рандомизации; дано подробное представление методов исследования (эпидемиологических, клинических, лабораторных, инструментальных, статистических).

В главе 3 «Динамика распространенности и особенностей острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у госпитализированных детей в 2002-2003 гг. и 2018-2019 гг.» представлены этиологические и эпидемиологические особенности ОРВИ сочетанной этиологии у детей в 2002-2003 гг. и на современном этапе. Автором описаны возрастные особенности и особенности сезонных проявлений в указанные годы. По результатам исследования дана характеристика инфекций у детей различного возраста, в разные сезоны года и в разные периоды наблюдения.

В главе 4 «Особенности распространения острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на современном этапе (2017-2019 гг.) и факторы, их определяющие» отражены результаты исследования отдельных эпидемиологических параметров сочетанных форм ОРВИ у детей, по результатам которого представлен алгоритм прогноза выявления данных заболеваний на основе установленных закономерностей моноинфекций.

В главе 5 «Клинико-лабораторные особенности острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на современном этапе» подробно изложены клинические и лабораторные особенности сочетанных форм риновирусной, гриппозной, герпесвирусной, коронавирусной, микоплазменной инфекций – по сравнению с моно-вариантами данных

инфекций. На основании представленного материала автор наглядно демонстрирует три сценария взаимодействия возбудителей между собой и с макроорганизмом: антагонизм, синергизм и индифферентность, что приводит к изменению характера течения болезни.

В главе 6 «Диагностика и прогностические факторы течения острых респираторных инфекций вирусно-вирусной этиологии у детей и их осложненного течения у детей» автором сделано предположение, что причины сочетанной симптоматики кроются в особенностях состояния организма ребенка, преморбидного фона и определенных факторов риска, предопределяющих течение болезни.

В главе 7 «Иммунологические особенности острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей» представлены результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета, в которых показано нарастание негативной динамики клинических признаков иммунокомпрометированности при сочетанном инфицировании двумя вирусами – по сравнению с моноинфекцией. Вместе с тем характер снижения уровней ИФН-альфа и ИФН-гамма в разгаре болезни при ОРИ сочетанной этиологии, не отличается от таковых при моно-формах ОРИ.

8 глава «Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей» содержит алгоритм принятия персонифицированного решения о терапевтической тактике у пациентов с сочетанными формами ОРИ. Показано, что назначение с первого дня болезни препаратов интерферонов, пробиотиков и метабиотика уменьшает длительность клинических проявлений ОРИ и пребывания в стационаре.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автором проведено сопоставление полученных в ходе исследования результатов с данными проведенных ранее исследований, представленных в медицинской литературе.

Диссертационная работа Николаевой Светланы Викторовны представляет собой целостный, самостоятельный труд, в котором в полном

объеме рассмотрена проблема острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей, что открывает перспективы совершенствования диагностики и терапии данных состояний у детей.

### **Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается достаточным объемом проведенных исследований, адекватностью методологических подходов, а также применением современных методов статистической обработки результатов. В работе использованы современные методы клинических, лабораторных исследований. Достоверность полученных результатов достигнута репрезентативностью групп пациентов, включенных в исследование, достаточным объемом выборки. В диссертационное исследование Николаевой С.В. для выполнения эпидемиологического и клинико-anamnestического этапов в исследование было включено 3588 детей с клиническими проявлениями острого респираторного заболевания. Дизайн проводимых исследований отвечал целям и задачам работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования, научно обоснованы, статистически достоверны, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным трудам, отражают суть работы и соответствуют названию, цели и задачам.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам нет. В работе имеются опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы.

Работа отличается целостностью, завершенностью, соответствием содержания диссертации автореферату, опубликованным научным работам и научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни».

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Участие автора было представлено на всех этапах исследования. Автором осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам диссертации: отбор пациентов, заполнение первичной документации участников исследования, клиническое обследование пациентов, контроль забора биоматериала и транспортировки его в лабораторию; проведение аналитического обзора зарубежной и отечественной литературы; выполнение статистического анализа полученных результатов; систематизация полученных результатов, подготовке материалов к публикации; формулирование выводов и практических рекомендаций. Разработан алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при ОРВИ сочетанной этиологии у детей. Подготовлен материал для публикаций. Опубликовано 30 печатных работ, в том числе 12 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций, оформлено 4 пособия для врачей. Материалы исследования доложены на конференциях и конгрессах.

Оценивая работу Николаевой С.В. в целом положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

- Изменение эпидемической ситуации в связи с пандемией COVID-19 и широкое распространение SARS-CoV-2 оказали ли влияние на течение ОРВИ у детей?

- Каковы особенности сочетанного течения сочетанной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 с другими респираторными патогенами?

Вопросы носят дискуссионный характер и не снижают высокой научной и практической значимости диссертационной работы.

Диссертация Николаевой С.В. представляет собой законченное исследование, имеющее теоретическое и прикладное значение, выполненное на современном методическом уровне.



## **Заключение**

Диссертация Николаевой Светланы Викторовны «Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей: клинико-иммунологические особенности, диагностика, тактика терапии», представленная к защите на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема медицинской науки и практики по оптимизации подходов к диагностике и терапии сочетанных форм острых респираторных инфекций у детей на основании изучения их этиологических и клинико-патогенетических особенностей, имеющая важное хозяйственное значение.

По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация С.В.Николаевой полностью соответствует требованиям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни».

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015.г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

### **Официальный оппонент:**

Заведующая кафедрой инфекционных болезней  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский

университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,  
д.м.н., доцент

Кокорева С.П.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет  
им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.  
Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;  
Тел:(473) 259-38-05  
E-mail: mail@vimgmu.ru

Подпись Кокоревой С.П.

«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России

Скорынин С.И.