

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Краснова Виктора Валентиновича 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 медицинских наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни».

### Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В структуре инфекционной патологии острые респираторные инфекции (ОРИ) до настоящего времени являются значимой проблемой. В Российской Федерации ОРИ входят в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость. Согласно данным, приведенным в Государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2019 году, ОРИ занимали ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней. Показатель заболеваемости при этом составил 20862 на 100 тыс. населения, что мало отличается от данных последних десяти лет. Максимальная заболеваемость наблюдалась в возрастных группах 1–2 года – 107 116,7 и 3–6 лет – 103 765,0 на 100 тыс., это почти в 6 раз выше показателя для населения в целом [Государственный доклад «О состоянии санитарноэпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году» Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека]. До 80% всех случаев острых инфекций верхних дыхательных путей (ВДП) у детей вызваны вирусными агентами, на втором месте со значительным отставанием находятся пневмотропные бактерии. В настоящее время известно около 200 вирусов – возбудителей ОРИ, при этом практически ежегодно происходит открытие новых вирусов, обладающих особыми свойствами. Относительно недавно были открыты неизвестные ранее серотипы коронавируса (SARS-CoV, MERS-CoV, NL63, HKU), метапневмовирус, бокавирус, а в конце 2019 года был открыт новый коронавирус SARS-CoV2, вызывающий инфекцию COVID-19. На современном этапе чрезвычайно актуальна проблема сочетанного инфицирования, по ряду данных, до 30% ОРИ имеют сочетанную этиологию. При сочетанных инфекциях клиническая

диагностика существенно затруднена, поскольку, с одной стороны, имеются сходства с другими моно-респираторными инфекциями, а с другой — меняется клинико-лабораторная картина, изменяется длительность основного заболевания, что, в том числе, может приводить к неблагоприятным исходам. Изучение этиологической структуры ОРВИ сочетанной этиологии у детей является актуальной медико-социальной проблемой. Клинические особенности моно-форм ОРВИ и их диагностика описаны в многочисленных работах. Однако в Российской Федерации не проводилось исследований по описанию клинико-лабораторных особенностей инфекции, при сочетании патогенов респираторной группы, у детей в связи с отсутствием активного использования в повсеместной рутинной практике, особенно на этапе амбулаторной помощи, современных молекулярно-генетических методов лабораторной диагностики этиологических возбудителей ОРВИ. Всё вышеперечисленное, в конечном итоге, приводит к полипрагмазии в педиатрической практике и/или необоснованно частому назначению антибактериальных препаратов при вирусных ОРВИ, что способствует активному формированию антибиотикорезистентности.

Ведущим механизмом в противовирусной защите является система интерферонов, которые выполняют контрольно-регуляторную функцию. В настоящее время открыто и изучено более 10 разновидностей ИФН трех типов, изучены механизмы противовирусной защиты при моно-инфекциях. Однако данных, касающихся этих механизмов при сочетанном инфицировании респираторными патогенами, не опубликовано, не изучены особенности гуморального и клеточного иммунитета в случаях сочетанного инфицирования при ОРВИ. Знания этих особенностей напрямую связаны с тактикой терапии таких пациентов, так как рациональный подбор противовирусной терапии в данном случае является основополагающим для определения дальнейшего течения и исходов респираторных инфекций. Противовирусные препараты (индукторы интерферонов, ингибиторы нейраминидазы и др.), являются эффективными в отношении вирусных ОРВИ, однако имеют ограничения по возрасту и официально не утверждены у детей младше 3 лет. Интерфероны активно применяются в педиатрической практике у детей раннего возраста, однако в амбулаторном звене назначаются реже антибиотиков, что негативно влияет на длительность, исходы и прогноз болезни.

Таким образом, ОРИ сочетанной этиологии, благодаря действию нескольких этиологических агентов, занимают особое место в структуре инфекционной патологии. Остается много нерешенных вопросов, касающихся клинических особенностей течения различных форм сочетанных респираторных инфекций в России, диагностики и тактики ведения у детей.

В связи с этим диссертационная работа С.В.Николаевой, имеющая цель оптимизации подходов к диагностике и терапии острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на основании изучения их этиологических и клинико-иммунологических особенностей, является актуальной и представляет значимый теоретический и практический интерес.

#### **Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов**

Научные положения диссертации обосновываются использованием автором результатов проведенных ранее исследований, а также многолетних собственных исследований, выполненных на большом фактическом материале. Объем представленных исследований и их научно-методический уровень достаточны для получения достоверных результатов и выводов. Выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

#### **Научная новизна исследования**

На основании использования современных молекулярно-генетических методов показана частота распространения и этиологическая структура ОРИ сочетанной этиологии, дана характеристика этих инфекций у детей различного возраста, в разные сезоны года и в разные периоды наблюдения. В структуре ОРИ сочетанной этиологии определено место вновь открытых вирусов (метапневмовируса, бокавируса), показана значимость респираторной формы герпесвирусной инфекции ВГЧ6А/В. Комплекс диагностических мероприятий и динамический мониторинг эпидситуации позволили составить прогноз выявления ОРИ сочетанной этиологии на основе знаний и закономерностей клинического течения, а также частоты регистрации моно-инфекций.

Комплексный подход к оценке основных эпидемиологических характеристик ОРИ сочетанной этиологии среди госпитализированных детей

позволил выявить основные тенденции: изменение этиологической значимости моно-инфекций респираторного тракта за последние 15 лет наблюдений, увеличение доли расшифрованных ОРИ; преобладание вирусных агентов, со сменой этиологического лидера – с вируса гриппа на риновирус, для сочетанных инфекций – отсутствие выраженных сезонных колебаний, обуславливающих равномерную госпитализацию детей в профильные стационары в течение календарного года; явное доминирование среди больных детей в возрасте до 7 лет (78,9%), а среди них – детей до 3 лет 11 месяцев 30 дней (63,2%).

Расширены представления об особенностях клинического течения респираторной инфекции, вызванной различными сочетаниями наиболее распространенных респираторных вирусов (риновируса, вируса гриппа, активных форм ВГЧ6А/В, сезонного коронавируса, метапневмовируса, бокавируса, вируса парагриппа, аденовируса) и респираторного микоплазмоза с другим вирусным респираторным патогеном.

Впервые установлены неизвестные ранее закономерности патогенеза болезни: формирование трёх сценариев взаимодействия респираторных возбудителей между собой, реализующихся в виде синергизма (риновирусно-вирусная ОРИ), антагонизма (микоплазменно-риновирусные, грипп-вирусные ОРИ) или индифферентности (ВГЧ6А/В-вирусные ОРИ), которые определяют доминирующие клинические проявления и течение болезни.

Расширены представления о патогенезе ОРИ, вызванной несколькими возбудителями – установлены иммунологические особенности данных заболеваний, заключающиеся в более выраженном угнетении параметров клеточного иммунного статуса по сравнению с аналогичными показателями при моно-инфекциях (в частности, снижения уровня CD8+); при отсутствии разницы в продукции интерферона (ИФН) I и II типов в разгар болезни.

Многофакторный кластерный анализ в комплексе с клиническими наблюдениями позволил разработать методы прогноза этиологии и оценки вероятности развития ОРИ сочетанной этиологии у детей разных возрастных групп, определить факторы риска развития осложненного течения.

На основании сравнительной оценки эффективности различных подходов к лечению пациентов в дебюте ОРИ сочетанной этиологии показана эффективность включения противовирусной и пробиотической терапии, а также необоснованность стартовой терапии антибиотиками, которая приводит к более тяжелому течению, увеличению длительности и

большой частоте развития осложнений при ОРВИ сочетанной этиологии у детей.

Предложена оригинальная идея дифференцированного использования при ОРВИ сочетанной этиологии пробиотиков, установлена необходимость назначения иммуностропных препаратов (рекомбинантных интерферонов) в стартовой терапии ОРВИ сочетанной этиологии у детей, способствующих уменьшению длительности болезни.

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

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную теоретическую и практическую значимость, что определяется расширением научных представлений об острых вирусных инфекциях сочетанной этиологии у детей.

Автором предложен 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.

Автором получены данные о клинико-лабораторных особенностях острых инфекций респираторного тракта сочетанной этиологии у детей, позволяющих оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию.

Автором получены данные об особенностях изменений иммунного статуса ОРВИ сочетанной этиологии, которые могут служить основанием для дифференцированного назначения иммуностропных препаратов (рекомбинантных интерферонов, пробиотиков).

Автором впервые предложена оригинальная идея использования анализа анамнестических данных, преморбидного фона, уровня поражения респираторного тракта, клинической манифестации болезни для выявления факторов риска формирования неблагоприятного течения болезни и принятия персонализированного решения о назначении терапии.

По результатам исследования разработаны и внедрены в практику деятельности профильного стационара технологии, позволившие использовать комплекс диагностических, прогностических и лечебных мероприятий при ОРВИ сочетанной этиологии у детей, позволяющий

улучшить результаты лечения, снизить частоту осложнений и сократить длительность пребывания в стационаре (таким образом уменьшить риск внутрибольничного инфицирования) таких пациентов.

### **Оценка содержания и завершенности диссертации**

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.

Во введении показана значимость проблемы ОРИ сочетанной этиологии для детей, в полном объеме обоснована актуальность исследования.

В обзоре литературы представлены современные данные о результатах отечественных и зарубежных исследований по эпидемиологии, клиническим особенностям и терапии ОРИ сочетанной этиологии у детей. Автором показана значимость острых респираторных инфекций у детей, стабильно высокий уровень заболеваемости ими в последние годы, показаны объективные трудности диагностики и лечения сочетанных респираторных инфекций. Рассматриваются вопросы терапии с использованием иммуностропных препаратов и пробиотиков с доказанной клинической эффективностью. Следует отметить, что обзор написан грамотно, читается с интересом, достаточно полно освещает изучаемую проблему.

В главе «Материал и методы» представлены дизайн исследования, характеристики обследованных пациентов, критерии включения и невключения в исследование, применяемые методы исследования. Дана характеристика и описаны использованные лабораторно-инструментальные и статистические методы исследования.

В главе 3 «Динамика распространенности и особенностей острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у госпитализированных детей в 2002-2003 гг. и 2018-2019 гг.» автором описаны этиологические и эпидемиологические особенности ОРИ сочетанной этиологии у детей в два временных промежутка; проведен анализ возрастных особенностей и сезонных проявлений в указанные периоды. В

результате проведенного исследования определена характеристика ОРВИ сочетанной этиологии у детей в зависимости от возраста и сезона года.

В главе 4 «Особенности распространения острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на современном этапе (2017-2019 гг.) и факторы, их определяющие» автором показаны характерные особенности сочетанных форм ОРВИ и представлен алгоритм прогноза выявления ОРВИ сочетанной этиологии на основе знаний и закономерностей выявления ОРВИ сочетанной этиологии на основе знаний и закономерностей клинического течения и частоты регистрации моно-инфекций.

В главе 5 «Клинико-лабораторные особенности острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на современном этапе» представлен анализ клинических и лабораторных особенностей острых сочетанных форм ОРВИ у детей по сравнению с моно-инфекциями: риновирусной, гриппозной, герпесвирусной, коронавирусной и микоплазменной. Автором показано, что изменение клиники и течения болезни, а также сложности долабораторного определения этиологии болезни связаны с конкретным респираторным патогеном. По результатам исследования выделено три сценария взаимодействия возбудителей между собой и с организмом ребенка, которые можно охарактеризовать как синергизм, антагонизм или индифферентность.

Глава 6 «Диагностика и прогностические факторы течения острых респираторных инфекций вирусно-вирусной этиологии у детей и их осложненного течения у детей» посвящена важной проблеме – установлению факторов, ответственных за развитие осложненного течения ОРВИ сочетанной этиологии, среди которых немаловажную роль играют отягощенный преморбидный фон и нерациональная стартовая терапия вирусных респираторных инфекций.

В главе 7 «Иммунологические особенности острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей» отражены результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета и показано, что при сочетанном инфицировании двумя вирусами, закономерно нарастает негативная динамика клинических признаков иммунокомпрометирования.

8 глава «Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей» содержит алгоритм терапевтической тактики с использованием иммуностропных и пробиотических препаратов, назначение которых с первого дня болезни уменьшает длительность основных клинических проявлений и сокращает длительность пребывания в стационаре.

Заключение, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни». Содержание автореферата соответствует материалу, изложенному в диссертации и 30 опубликованных работах, в том числе 12 – поименованных в перечне ВАК, 4 методических пособиях для врачей. Материалы диссертационной работы многократно были представлены на конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет, при этом при ее изучении возникло несколько вопросов, не влияющих на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. Изменились ли группы риска с течением времени?
2. Как коррелирует риск развития ОРИ сочетанной этиологии с аллергологическим статусом, а также характером вскармливания?

#### **Заключение**

Диссертация Николаевой Светланы Викторовны на тему «Острые респираторные инфекции сочетанной этиологии у детей: клинико-иммунологические особенности, диагностика, тактика терапии», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная проблема инфекционных болезней, имеющая важное хозяйственное значение, а именно: разработан терапевтический алгоритм при острых респираторных инфекциях сочетанной этиологии у детей на основании изучения их этиологических и клинико-иммунологических особенностей, что можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По своей актуальности, новизне, фундаментальной и научно-практической значимости, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация С.В.Николаевой полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от



24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г.), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни».

Согласен 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:**  
Заведующий кафедрой  
инфекционных болезней  
ФГБОУ ВО «Приволжский  
исследовательский медицинский  
университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Краснов Виктор Валентинович

Да

Подпись доктора медицинских наук, профессора, Краснова Виктора Валентиновича «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь  
Минздрава РФ

»

Андреева Наталья Николаевна

Федеральное высшее образовательное учреждение  
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Почтовый адрес: 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1  
Телефон: +7-831-439-09-43  
E-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)  
Сайт: <https://pimunn.ru>