

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Краснова Виктора Валентиновича на диссертационную работу Каннер Екатерины Валерьевны «Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: этиология, иммунопатогенез, клиника, диагностика и лечение» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Актуальность темы исследования не вызывает сомнений, поскольку определяется широким распространением возбудителей острых респираторных инфекций (ОРИ), практически абсолютной восприимчивостью всех возрастных групп населения, весомым вкладом в социально – экономический ущерб (около 90% от всего ущерба, наносимого инфекционными заболеваниями) и последствиями для общества в целом. Острые инфекции респираторного тракта занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии у детей в силу неполной зрелости адаптивных и врожденных звеньев иммунной защиты, а также коллективной формы дошкольного и школьного образования. В детском возрасте более высока вероятность тяжелого и/или длительного течения этих болезней, ведущего к истощению функциональных возможностей организма и развитию астеновегетативного синдрома.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) также остаются значимой проблемой мирового здравоохранения в силу высокой заболеваемости во всех возрастных категориях, частоты распространения, тяжести течения и смертности, особенно в младших возрастных группах. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОКИ занимают второе место в структуре заболеваемости и смертности. В последние годы у значительного числа пациентов острые заболевания дыхательных путей являются следствием коинфицирования различными вирусами. С дальнейшей модернизацией и широким внедрением молекулярных методов верификации патогенов при ОРИ доля выявленных вирусных микст-инфекций будет расти. Например, в одной из работ Jevsnik M. и соавт (2012) у пациентов с заболеваниями дыхательных путей, вызванными коронавирусами, моноинфекция подтверждена всего в 30% случаев, тогда как у 70% больных установлена вирусная микст-инфекция, причем у 18% пациентов обнаружены три и более респираторных вирусных патогена. Сочетанная патология, с одной стороны, изменяет течение болезни, ее клинико-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск, с другой может приводить к более частому развитию бактериальных осложнений и неблагоприятным исходам.

Целью работы явилась разработка лечебно-диагностических алгоритмов при острых вирусных инфекциях с сочетанным поражением респираторного

и желудочно-кишечного трактов у детей на основании комплексной оценки этиологических факторов, клинико-лабораторных особенностей и иммунопатогенетических аспектов.

В связи с этим следует заключить, что диссертационная работа Каннер Екатерины Валерьевны, является актуальной, своевременной, представляет значимый интерес для науки и практической медицины.

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

Достоверность полученных результатов в целом не вызывает сомнений. Цель исследования в работе Е.В. Каннер полностью соответствует заявленной тематике, посвященной разработке лечебно-диагностических алгоритмов при острых вирусных инфекциях с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов (СПРиЖКТ) у детей. Сформулированные задачи полностью определяются целью исследования.

Обоснованность и достоверность научных положений диссертационной работы обеспечивается репрезентативным объемом выборок, хорошо спланированным дизайном и использованием современных методологических подходов, что свидетельствует о ее высоком научно-методическом уровне.

Всего при реализации поставленных задач на разных этапах выполнения работы было обследовано 5339 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет, госпитализированных в детские отделения инфекционных больниц г. Москвы.

Выводы четко аргументированы, полностью основаны на полученных результатах исследования и отражают решение поставленных задач. Практические рекомендации базируются на собственных данных, закономерны, имеют клиническую направленность, позволяющую широко использовать их во врачебной деятельности.

В пользу правомерности представленных положений и выводов свидетельствуют широкое освещение результатов работы в печати, а также разработанные с участием автора свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем» (№ 2020614997 от 30.04.2020), 1 монография, глава в клиническом руководстве, 3 пособия для врачей, а также 6 глав в карманных рекомендациях.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

В исследовании впервые на основании использования комплекса современных молекулярно-генетических методов изучена частота, этиологическая структура и дана клинико-эпидемиологическая

характеристика острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей различного возраста.

Показана полиморбидность как хорошо изученных возбудителей инфекций респираторного и желудочно-кишечного трактов, так и "новых" вирусных инфекций. Разработана концепция формирования, течения и исходов данного класса заболеваний. Описаны клинико-лабораторные особенности моно- и микст – вариантов инфекций, протекающих с СПРиЖКТ. Впервые предложено выделение четырех клинико-анамнестических вариантов этих инфекций, в ходе катамнестического наблюдения изучены их осложнения и исходы.

Анализ преморбидного фона в комплексе с катамнестическим наблюдением позволил определить факторы риска формирования постинфекционной патологии дыхательной и пищеварительной систем. Впервые разработано и оформлено в виде патента на программу для ЭВМ определение лечебно-профилактических мероприятий при острых вирусных инфекциях с СПРиЖКТ.

Сформулирована и обоснована новая научная идея, позволившая обогатить научную концепцию, о дисфункции мукозального иммунитета при острых вирусных инфекциях и выявить новые закономерности исследуемого явления, а также разработать новые терапевтические подходы. В частности, в ходе исследования установлены неизвестные ранее механизмы иммунопатогенеза острых вирусных инфекций, протекающих с СПРиЖКТ, изучены особенности продукции ИФН I и III типов при ОРВИ, ОКИ и острых вирусных инфекциях с СПРиЖКТ в свете теории единой иммунной системы слизистой желудочно-кишечного и респираторного трактов.

Доказано прогностическое значение определения данных цитокинов как ключевых индикаторов состояния мукозального иммунитета и как дополнительного критерия для оценки выраженности воспаления. Установлено, что определение соотношения ИФН I и III типов имеет маркерное значение для прогнозирования варианта течения острой вирусной инфекции по вариантам: изолированной патологии респираторного и желудочно-кишечного тракта или их сочетанного поражения.

На новом методологическом уровне с применением метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК в ходе реализации работы было выявлено изменение состава микробиоты в ходе антибактериальной терапии по показателю альфа-разнообразия с помощью индекса Шеннона и бета-разнообразия с помощью метрики UniFrac.

Предложена оригинальная идея дифференцированного использования при СПРиЖКТ пробиотических препаратов нового поколения, основанная на штаммоспецифичности, действие которых базируется не на гибели микроорганизмов, а на возможности влиять на их универсальные молекулярные комплексы, оказывать иммуностропное и биоценозрегулирующее влияние.

Научно обоснован комплекс противозидемических, диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при острых инфекциях, протекающих с СПРиЖКТ у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Изложены факты о клинико-лабораторных особенностях моно- и микст – вариантов острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

Использован комплекс существующих базовых методов исследования, а также современных клинико-лабораторных методов и адекватная статистическая обработка результатов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Раскрыты существенные проявления теории: выявление новых данных о факторах риска формирования постинфекционной патологии дыхательной и пищеварительной систем.

Изучены факторы, позволившие дать клинико-эпидемиологическую характеристику острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей различного возраста.

Проведена модернизация существующих алгоритмов диагностики, лечебно-профилактических мероприятий, впервые предложена оригинальная идея дифференцированного использования пробиотических препаратов нового поколения.

Разработаны и внедрены в практику деятельности профильного стационара технологии, позволившие использовать комплекс диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при острых инфекциях, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

Определены пределы и перспективы практического использования положений диссертации в практическом здравоохранении при острых инфекциях, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей, позволяющие улучшить результаты лечения, исходы и предложить пути реабилитации у таких пациентов.

Создана система практических рекомендаций, суммировавшая критерии для объективизации оценки состояния больного, а также компьютерная программа, свидетельство о государственной регистрации «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем» (№ 2020614997 от 30.04.2020).

Представлены предложения по дальнейшему совершенствованию динамического мониторинга этиологии инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей, необходимость совершенствовать подходы к профилактике и лечению этого класса

заболеваний, в частности роль пробиотиков, выбор конкретных пробиотических штаммов, схемы применения.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 320 источников, в том числе 175 зарубежных авторов. Диссертация оформлена в соответствии со стандартами ГОСТ, представлена в объеме 217 страниц, иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками. Структурная основа работы отражает цель и задачи исследования.

В 1-ой главе проанализированы современные научно-практические взгляды, отечественные и зарубежные клинические рекомендации по ведению детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями. Автор обсуждает вопросы их клинического, лабораторного обследования, терапии и профилактики. Актуализирована проблема острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта (СПРиЖКТ).

Описано разнообразие и открытие новых респираторных вирусов, их изменчивость, быстрое формирование штаммов, резистентных к противовирусным средствам и модифицирующие адаптивные иммунные реакции у детей, приводящие к возрастанию частоты вирусных микст-инфекций, что диктует необходимость разработки и внедрения новых алгоритмов диагностики и лечения.

Показано, что проблема диагностики и лечения сочетанных инфекций у детей в настоящее время остается чрезвычайно актуальной. Рассматриваются вопросы использования пробиотиков с подтвержденной клинической эффективностью. Рассматриваются клинические рекомендации по лечению острых кишечных инфекций (ОКИ) и острых респираторных инфекций (ОРИ), которые на сегодняшний день не учитывают высокую частоту поражения респираторного тракта при ОКИ или желудочно-кишечного тракта при ОРИ. Очевидно, что имеется общая основа для разработки универсального документа по ведению детей с острыми инфекциями, протекающими с СПРиЖКТ.

2-я глава посвящена объектам и дизайну исследования, клинико-эпидемиологическим и лабораторно-инструментальным методам исследования, статистическим методам.

В 3-ей главе приведены этиологическая структура и эпидемиологические особенности острых инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. Описаны 4 разных варианта взаимоотношений между симптомами поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов. Автором установлены особенности преморбидного фона при различных вариантах острых вирусных инфекций с СПРиЖКТ, установлены факторы риска. Высказано предположение, что причины сочетанной симптоматики кроются

как в особенностях инфекционного агента и факта микст-инфицирования, так и состояния макроорганизма, факторов риска и наличия определенных преморбидных факторов, влияющих на резистентность организма, состояние респираторного и желудочно-кишечного трактов.

В 4-ой главе проведен анализ уровней ИФНа и ИФНл в 1-2 сутки острого инфекционного процесса и к концу первой недели заболевания при ОРИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ у детей; описана их динамика, установлены особенности их продукции при различной локализации воспалительного процесса.

Типичной реакцией на воздействие вирусного инфекционного агента является увеличение продукции ИФН обоих типов и повышение их концентрации в крови. Однако, если при ОРИ преимущественно происходит рост уровня ИФНа, при ОКИ, в большей мере растет ИФНл, а при инфекциях с СПРиЖКТ отмечается наибольшее возрастание уровней обоих типов ИФН и в дебюте заболевания их концентрация в крови становится равной. К концу первой недели заболевания наблюдается снижение уровня обоих типов ИФН во всех группах сравнения, однако, скорость снижения различалась. Для дифференциальной диагностики предложено оценивать сдвиги в интерфероновом статусе по соотношению содержания в крови ИФН л к а, что позволяет достоверно прогнозировать вариант течения острой вирусной инфекции.

5-я глава содержит алгоритм принятия персонифицированного решения о назначении различных пробиотических препаратов. В ходе клинико-фармакологического этапа исследования доказана профилактическая и лечебная эффективность пробиотиков как при ОРИ, ОКИ, так и различных клинико-anamnestических вариантах инфекций с СПРиЖКТ.

Выводы и практические рекомендации являются логичным завершением диссертации, выполненной на современном научно-методическом уровне, соответствуют поставленным задачам и в полной мере отражают полученные результаты.


Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам нет.

Автореферат соответствует материалу, изложенному в диссертации. Основные результаты исследования опубликованы в 33 печатных работах, в том числе в 14 журналах, рекомендованных ВАК, оформлено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Определение лечебно-профилактических мероприятий при инфекциях с сочетанным поражением дыхательной и пищеварительной систем» (№ 2020614997 от 30.04.2020), 1 монография, глава в клиническом руководстве, 3 пособия для врачей, 6 глав в карманных рекомендациях. Материалы исследования доложены на конференциях и конгрессах.

Работа Каннер Е.В. заслуживает положительной оценки.

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 Д 208.114.01.

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


Краснов Виктор Валентинович

Дата

Подпись  ких наук, профессора, Краснова Виктора
Валенти

Ученый
Минздр

«ПИМУ»


Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «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
Сайт: <https://pimunn.ru>