

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Бургасовой Ольги Александровны 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**

Эпидемиологическая ситуация и в мире, и в нашей стране по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) остается на стабильно высоком уровне. Особую значимость данная проблема имеет для педиатрической практики, что обусловлено большой долей ОРИ в общей структуре инфекционной патологии у детей, высокой вероятностью развития угрожающих для жизни состояний и сохраняющейся летальностью.

Этиологическая структура ОРИ в настоящее время характеризуется преобладанием вирусных агентов над бактериальными, при этом доминирующими возбудителями, чаще всего, являются риновирусная и гриппозная инфекции. Следует отметить, что в последние годы, благодаря модернизаций и широкому внедрению молекулярных методов верификации патогенов при ОРИ (таких как полимеразная цепная реакция – ПЦР), доля выявленных сочетанных инфекций возрастает. Накоплены фактические данные, подтверждающие, что инфицирование несколькими респираторными патогенами изменяет течение болезни, ее клинико-лабораторную картину, что затрудняет диагностический поиск и может приводить к развитию осложнений и неблагоприятным исходам.

В настоящее время требуют изучения некоторые вопросы, касающиеся проблемы поражения организма несколькими возбудителями одновременно при ряде респираторных инфекций. Существует необходимость определение взаимного влияния микроорганизмов друг на друга и на макроорганизм,

обуславливающее клиническую картину болезни, а также особенности влияния сочетанных инфекций на закономерности формирования иммунного ответа при различных сочетаниях патогенов. Тактика терапии острых респираторных инфекций сочетанной этиологии в настоящее время подразумевает комплексный подход, однако уточнение места иммуотропных препаратов (рекомбинантных интерферонов), а также пробиотиков в терапии данной патологии у детей представляет несомненный интерес как в теоретическом, так и в практическом плане.

В связи с этим актуальными проблемами являются установление клинико-лабораторных особенностей ОРИ сочетанной этиологии у детей; расширение представления о патогенезе ОРИ, вызванной несколькими возбудителями с установлением иммунологических особенностей данных заболеваний; разработка персонализированного подхода к лечению ОРИ сочетанной этиологии у детей.

С учетом вышесказанного, диссертационное исследование С.В. Николаевой, имеющее целью оптимизировать подходы к диагностике и терапии острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на основании изучения их этиологических и клинико-иммунологических особенностей, является актуальной, своевременной, представляет значимый интерес для науки и практической медицины.

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

Диссертация Николаевой Светланы Викторовны основана на достаточном количестве наблюдений. Исследование включает в себя данные комплексного обследования 3588 больных острыми респираторными инфекциями разного возраста (от 1 месяца до 17 лет). В работе применены современные клинико-лабораторные методы диагностики (анализ клинических особенностей сочетанных форм респираторных острых инфекций по сравнению с моно-формами (2569 пациентов) и оценка эффективности терапии у 959 пациентов с ОРИ).

Методология и методы исследования соответствует современному методическому уровню, эквивалентны поставленным задачам и позволяют сделать научно обоснованные выводы. Исследуемые группы были рандомизированы и сопоставимы по полу, возрасту, тяжести основного заболевания и особенностям преморбидного фона. Автором применен комплекс статистических методов, соответствующим современным рекомендациям.

Наиболее важными результатами работы являются предложенные автором: алгоритм прогноза вероятности этиологии ОРВИ сочетанной этиологии в зависимости от возраста детей, подходы к оценке вероятности развития сочетанных форм данных заболеваний, обоснование формирования взаимодействия респираторных возбудителей между собой, реализующихся в виде синергизма, антагонизма и индифферентности, тактики терапии острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в научном исследовании, аргументированы, обоснованы качественным анализом фактических данных и соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни», научно обоснованы, статистически достоверны, отражают суть исследования, соответствуют современным требованиям, предъявляемым к научным работам.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Научная новизна представленной диссертации является очевидной. Автором показан важный аспект современной эпидемиологической ситуации – значимость в этиологической структуре острых респираторных инфекций моно- и сочетанной этиологии вирусов, при этом в работе показан их этиологический спектр, возрастные и клинические особенности.

Комплексный подход, примененный автором и включающий в себя использование эпидемиологических, клинических и лабораторных данных,

позволил впервые установить неизвестные ранее закономерности патогенеза болезни: формирование трёх сценариев взаимодействия респираторных возбудителей между собой, реализующихся в виде синергизма, антагонизма или индифферентности, которые определяют доминирующие клинические проявления и течение болезни. Расширены представления о патогенезе ОРВИ, вызванной несколькими возбудителями – установлены иммунологические особенности данных заболеваний, заключающихся в более выраженном угнетении параметров клеточного иммунного статуса по сравнению с аналогичными показателями при моно-инфекциях. На основании сравнительной оценки эффективности различных подходов к лечению пациентов в дебюте ОРВИ сочетанной этиологии показана эффективность включения противовирусной и пробиотической терапии, а также необоснованность стартовой терапии антибиотиками, которая приводит к более тяжелому течению, увеличению длительности и большей 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. Научно обоснован алгоритм диагностических и лечебных мероприятий при ОРВИ сочетанной этиологии у детей, позволивший улучшить исход и прогноз данной категории заболеваний.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования обуславливаются научной новизной работы и имеет несомненное практическое значение. Автором разработан и внедрен алгоритм прогноза вероятной этиологии ОРВИ в зависимости от возраста ребенка, индекс сочетанных форм и метод оценки вероятности развития ОРВИ сочетанной этиологии, что позволяет предположить этиологию заболевания и рассчитать риски развития данной патологии. Полученные данные о

клинико-лабораторных особенностях острых инфекций респираторного тракта сочетанной этиологии у детей позволят оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию. Данные об особенностях изменений иммунного статуса ОРВИ сочетанной этиологии послужат основанием для дифференцированного назначения иммуотропных препаратов (рекомбинантных интерферонов, пробиотиков). Предложенный автором анализ анамнестических данных, преморбидного фона, уровня поражения респираторного тракта, клинической манифестации болезни позволит выявить факторы риска формирования неблагоприятного течения болезни и принять персонализированное решение о назначении адекватной терапии.

Научное обоснование с позиций доказательной медицины нового алгоритма комплексной терапии ОРВИ сочетанной этиологии у детей с использованием современной иммуотропной и пробиотической терапии при его широком практическом применении позволит улучшить результаты лечения, снизить частоту осложнений и сократить длительность пребывания в стационаре (а, следовательно, внутрибольничного инфицирования) таких пациентов.

Исходя из этого, выбранная тема диссертационной работы Николаевой С.В. является несомненно актуальной, полученные результаты представляются значимыми для науки и практического здравоохранения, инфекционных заболеваний, а результаты ориентированы на клиническую практику.

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

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, восьми глав результатов собственных исследований, а также заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация оформлена в соответствии со стандартами ГОСТ, представлена в объеме 220 страниц машинописного текста, иллюстрирована 62 таблицами, 44 рисунками, 1 клиническим примером. Указатель цитируемой литературы содержит 214

источников, из них 131 зарубежных авторов. Структурная основа работы отражает цель и задачи исследования.

Обзор литературы представлен тремя разделами, в которых проведен анализ имеющихся в настоящее время публикаций об эпидемиологических, клинических особенностях острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей, а также современным подходам к терапии данных заболеваний. Автором показана значимость острых респираторных инфекций, в том числе, сочетанной этиологии, у детей, стабильно высокий уровень заболеваемости ими в последние годы, показаны объективные трудности диагностики и лечения сочетанных респираторных инфекций. Рассматриваются вопросы использования иммуотропных препаратов и пробиотиков с подтвержденной клинической эффективностью, что в полной мере обосновывает актуальность работы.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена представлению дизайна проведенных исследований, принципам рандомизации, описанию групп пациентов. В главе дано подробное представление современных методов исследования (эпидемиологических, клинических, лабораторных, инструментальных) и методов статистической обработки полученных данных.

Глава 3 «Динамика распространенности и особенностей острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у госпитализированных детей в 2002-2003 гг. и 2018-2019 гг.» посвящена описанию этиологической структуры и эпидемиологическим особенностям острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей в 2002-2019 гг. Автором проведено изучение эпидемиологических особенностей сочетанных форм ОРИ у детей, проведен анализ отдельных параметров эпидемического процесса, возрастных особенностей и сезонных проявлений в указанные годы. По результатам исследования дана характеристика ОРИ у детей различного возраста, в разные сезоны года и в разные периоды наблюдения.

Глава 4 «Особенности распространения острых респираторных инфекций сочетанной этиологии у детей на современном этапе (2017-2019 гг.) и факторы, их определяющие» включает в себя результаты изучения отдельных эпидемиологических параметров ОРИ сочетанной этиологии у детей. По результатам исследования составлен алгоритм прогноза выявления ОРИ 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» проведен анализ клинико-лабораторных особенностей острых респираторных инфекций сочетанной этиологии. Подробно изложены клинические особенности сочетанных форм риновирусной, гриппозной, герпесвирусной, коронавирусной, микоплазменной инфекций в сравнении с моно-вариантами данных инфекций. В этой главе показано, что изменение клинической характеристики течения и сложности клинической верификации этиологической причины болезни связаны с определённым возбудителем и реализуются по взаимодействию возбудителей между собой и с макроорганизмом: антагонизм, синергизм и индифферентность.

В главе 6. «Диагностика и прогностические факторы течения острых респираторных инфекций вирусно-вирусной этиологии у детей и их осложненного течения у детей» автором установлены особенности преморбидного фона при острых респираторных инфекциях сочетанной этиологии и факторы риска осложненного течения. Сделано предположение, что причинами сочетанной этиологии являются особенности состояния макроорганизма, наличие факторов риска и преморбидного фона, влияющих на состояние респираторного тракта.

В главе 7 «Иммунологические особенности острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей» проведен анализ иммунологических показателей и интерферонового статуса в разгаре болезни. В результате исследования клеточного и гуморального иммунитета

автором показано, что отрицательная динамика клинических признаков иммунокомпromетированности нарастает при сочетанном инфицировании двумя вирусами. Типичной реакцией на воздействие вирусного патогена является увеличение продукции ИФН-альфа и ИФН-гамма и повышение их концентрации в крови. Однако автором показано, что в разгаре болезни при ОРИ сочетанной этиологии, также, как и при моно-ОРИ, происходит снижение уровня ИФН-альфа и ИФН-гамма.

В 8 главе «Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей» содержит алгоритм принятия персонифицированного решения о назначении иммуностропных и пробиотических препаратов. Показана терапевтическая эффективность препаратов интерферонов, пробиотиков и метабиотика при ОРИ сочетанной этиологии, назначение которых с первого дня болезни уменьшает длительность основных клинических проявлений, сокращает сроки пребывания в стационаре.

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

Автореферат соответствует материалу, изложенному в диссертации. Основные результаты исследования опубликованы в 30 печатных работах, в 12 в журналах, рекомендованных ВАК, и, в том числе, 7 – в Scopus (4 квартиль), оформлены 4 пособия для врачей практического здравоохранения. Материалы исследования доложены на российских и международных конференциях и конгрессах.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Полученные результаты работы характеризуются научной и практической значимостью, новизной, и будут способствовать оптимизации диагностики и тактики ведения детей с ОРИ сочетанной этиологии. Объём представленных наблюдений и проведенных исследований достаточен,



уровень диагностики соответствует современным требованиям, статистическая обработка полученных данных проведена на высоком методическом уровне.

Диссертационная работа заслуживает положительной оценки, однако имеется вопрос, не снижающий ее высокую значимость:

1. Детализируйте тактику терапии ОРВИ в ранние сроки болезни у детей с отягощенным преморбидным фоном.

Указанный вопрос носит уточняющий характер и не снижает высокой научной и практической значимости выполненной диссертационной работы.

Таким образом, полученные диссертантом результаты представляют значимость науки и для практической деятельности врачей-инфекционистов, педиатров. Работа направлена на решение важной научной проблемы в области инфекционных болезней и заслуживает положительной оценки.

### 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, имеющей важное хозяйственное значение, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная проблема инфекционных болезней – совершенствование этиологической расшифровки, уточнение неизвестных ранее сторон иммунопатогенеза и разработка комплекса диагностических, лечебно-профилактических мероприятий при острых инфекциях респираторного тракта сочетанной этиологии у детей, что можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По актуальности темы, новизне, научно-практической значимости, глубине и объему проведенных исследований диссертационная работа

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:**

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры инфекционных болезней  
с курсами эпидемиологии и фтизиатр  
ФГАОУВО «Российский  
университет дружбы народов»

О.А. Бургасова

Подпись профессора О.А.Бургасовой  
Ученый секретарь ученого совета  
медицинского института РУДН  
к.ф.н., доцент

Завещаю:



Т.В. Максимова

ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов»  
Адрес: город Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6  
Телефон: (495)434-53-00  
e-mail: rudn@rudn.ru