

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, Мельникова Виктора Львовича 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

Диссертация Каннер Е.В. посвящена актуальной современной проблеме, в частности – острым вирусным инфекциям у детей с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов. Вопреки всем усилиям врачей, заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и острыми кишечными инфекциями (ОКИ) из года в год остается высокой, приобретая в определенные сезоны характер эпидемии.

ОРИ занимают ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости детей, прежде всего, раннего возраста. ОКИ занимают 2-е место в структуре инфекционной заболеваемости и смертности детей раннего возраста, уступая по частоте лишь ОРИ и гриппу.

Серьезные трудности представляют бактериальные или вирусно-бактериальные ОРИ (5-10%), развивающиеся на фоне изменения микробиоты респираторного тракта, нарушения мукозальной защиты (мукоцилиарный клиренс, MALT), которые в том числе развиваются на фоне развившейся вирусной инфекции. Сегодня и при респираторной вирусной инфекции врачу все чаще приходится иметь дело не с одним агентом, а с различными комбинациями микст-инфекций (в 10,2-69,79% случаев): 2 вируса в роли этиологических агентов встречаются — в 13,3-36,36% случаев, 3 вируса — в 1,7-16,1%, 4 и более вирусов — в 0,2-9,5% случаев.

Наиболее высокая заболеваемость сочетанными ОРИ наблюдается у новорожденных, что можно объяснить разнообразием путей инфицирования и незрелостью иммунитета.

Сочетание нескольких респираторных патогенов, как правило, утяжеляет течение ОРИ. Наличие микст-инфицирования при гриппе даже в случае раннего начала приема этиотропных препаратов значительно снижает эффективность терапии, ухудшая прогноз.

Сочетанные инфекции протекают длительнее, чаще возникают осложнения, у детей с различной хронической патологией, даже нетяжелая ОРИ может стать причиной обострения хронического заболевания.

Нередко встречается сочетание возбудителей ОКИ и ОРИ, при этом отмечаются более тяжелое течение инфекционного процесса, смешанная симптоматика, высокая частота постинфекционного вирусо- и бактерионосительства.

Большинство вопросов, касающихся сочетанных инфекций, на сегодняшний день остаются без ответов, углубленных исследований по данной теме не проведено, что определяет актуальность диссертационной работа Каннер Екатерины Валерьевны, научный 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**

Автором разработана новая научная идея, позволившая обогатить концепцию, о дисфункции мукозального иммунитета при острых вирусных инфекциях и выявить новые закономерности исследуемого явления, а также разработать новые терапевтические подходы.

Впервые изучена частота, этиологическая структура, дана клинко-эпидемиологическая характеристика острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением и респираторного и желудочно-кишечного трактов (СПРиЖКТ) у детей различного возраста.

Продемонстрирована полиморбидность как хорошо изученных возбудителей инфекций респираторного и желудочно-кишечного трактов, так и "новых" вирусных инфекций.

Впервые описаны клинко-лабораторные особенности моно- и микст-вариантов инфекций, протекающих с СПРиЖКТ. Предложено выделение четырех клинко-anamnestических вариантов этих инфекций, в ходе катамнестического наблюдения изучены их осложнения и исходы.

Определены 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.

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.

Впервые в исследовании доказано прогностическое значение определения данных цитокинов как ключевых индикаторов состояния мукозального иммунитета и как дополнительного критерия для оценки выраженности воспаления. Установлено, что определение соотношения

ИНФ I и III типов имеет маркерное значение для прогнозирования варианта течения острой вирусной инфекции: изолированной патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта или их сочетанного поражения.

С использованием современных средств и методов лабораторной диагностики, в частности с применением метода секвенирования фрагмента гена 16S рРНК, было выявлено изменение состава микробиоты в ходе антибактериальной терапии по показателю альфа-разнообразия с помощью индекса Шеннона и бета-разнообразия с помощью метрики UniFrac.

В ходе работы впервые 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 биоценозрегулирующие влияние.

Заслуживает внимания комплекс противоэпидемических, диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при острых инфекциях, протекающих с СПРиЖКТ у детей.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную теоретическую и практическую значимость, что определяется расширением научных представлений об острых вирусных инфекциях с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

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

Автором представлены предложения по дальнейшему совершенствованию динамического мониторинга этиологии инфекций с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

Автором изложены факты о клинико-лабораторных особенностях моно- и микст – вариантов острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. Автором получены новые данные о факторах риска формирования постинфекционной патологии дыхательной и пищеварительной систем.

Автором впервые предложена оригинальная идея дифференцированного использования пробиотических препаратов нового поколения.

По результатам исследования 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.

Автором 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).

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

Диссертационная работа изложена на 217 страниц компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы,

включающего 320 источников, в том числе 175 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками, изложена последовательно и логично.

Во введении определена актуальность исследования и степень разработанности темы.

В обзоре литературы представлен анализ данных по ведению детей с острыми респираторными и кишечными инфекциями, а также описаны особенности течения заболеваний при микст-инфицировании. Актуализирована проблема острых инфекций с СПРиЖКТ. Автор обсуждает вопросы их клинического, лабораторного обследования, терапии и профилактики. Показано, что проблема диагностики и лечения сочетанных инфекций у детей в настоящее время остается чрезвычайно актуальной. Рассматриваются вопросы использования пробиотиков с подтвержденной клинической эффективностью. Бесспорно, что имеется общая основа для разработки универсального документа по ведению детей с острыми инфекциями, протекающими с СПРиЖКТ.

Следует отметить, что обзор написан грамотно, читается с интересом, достаточно полно освещает изучаемую проблему.

Вторая глава посвящена объектам и дизайну исследования в соответствии с поставленными задачами. Дана характеристика и описаны примененные лабораторно-инструментальные методы исследования.

В третьей главе представлены результаты изучения этиологической структуры и эпидемиологических особенностей острых инфекций с СПРиЖКТ 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.

В четвертой главе дается анализ уровней ИФНа и ИФНл в 1-2 сутки острого инфекционного процесса и к концу первой недели заболевания

при ОРВИ, ОКИ и инфекциях с СПРиЖКТ у детей; описана их динамика, установлены особенности их продукции при различной локализации воспалительного процесса.

Представляют интерес данные о сдвигах в интерфероновом статусе по соотношению содержания в крови ИФН III типа к I, что позволяет достоверно прогнозировать вариант течения острой вирусной инфекции.

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

Заключение, выводы и практические рекомендации отражают основные положения выполненной диссертационной работы. Полученные автором результаты представлены на многочисленных конференциях и конгрессах, а также отражены в 33 печатных работах, в том числе 14 в журналах, рекомендованных ВАК. Автором 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).

Принципиальные замечания по диссертационной работе Каннер Е.В. отсутствуют.

Автореферат соответствует материалу, изложенному в диссертации.

Оценивая работу Каннер Е.В. в целом положительно, хотелось бы задать диссертанту следующий вопрос:

- почему для профилактики и лечения нарушений микробиоценоза кишечника и развития СПРиЖКТ у детей с ОРВИ и ОКИ был выбран пробиотический комплекс, содержащий именно *L. Plantarum*?

Вопрос носит дискуссионный характер и не снижает высокой научной и практической значимости диссертационной работы.

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

### **Заключение**

Диссертация Каннер Екатерины Валерьевны на тему «Острые вирусные инфекции с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей: этиология, иммунопатогенез, клиника, диагностика и лечение», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.09 – «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 лечебно-диагностический алгоритм 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, что можно квалифицировать как крупное научное достижение.

По своей актуальности, новизне, фундаментальной и научно-практической значимости, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация Е.В. Каннер 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 14.01.09 – «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 Д 208.114.01.

**Официальный оппонент:**  
Заведующий кафедрой  
микробиологии, эпидемиологии  
и инфекционных болезней  
ФГБОУ ВО «Пензенский  
государственный университет»  
Министерства науки и высшего  
образования Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

Виктор Львович Мельников



Подпись В.Л. Мельн.  
440026 г. Пенза, ул. Красная, д. 40  
E-mail: rector@pnzgu.ru  
Тел.: (8412) 56-35-11

*Шкофа*

\_\_\_\_\_ заверяю

Диссертационного Совета

\_\_\_О.С. Дорофеева

