

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора Ситникова Ивана Германовича 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 наук по специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни».

### **Актуальность темы выполненной диссертационной работы**

Высокая заболеваемость гриппом и острыми респираторными инфекциями (ОРИ) делает эту проблему одной из наиболее актуальных в медицине. По данным ВОЗ респираторные заболевания и грипп занимают 3 место по числу смертельных случаев после болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований. В эпидемический процесс вовлечено, преимущественно, детское население, доля которого в общей заболеваемости достигает 75,7%, занимая первое место в структуре инфекционной патологии.

В настоящее время известно около 200 респираторных вирусов, среди которых наиболее значимы вирусы гриппа и парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы. Относительно недавно были описаны ранее неизвестные серотипы коронавируса (SARS-CoV, MERS-CoV, NL63 и HKU), бокавирусы и метапневмовирус, а в конце 2019 г. был открыт новый коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий инфекцию COVID-19. В последнее десятилетие отчетливо прослеживается тренд на увеличение значимости сочетанных респираторных инфекций. В настоящее время широко распространены сочетанные инфекции вирусной этиологии, в которых встречается комбинация двух инфекционных агентов (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные ассоциации), но также возможно развитие ОРИ, в которых возбудителями выступают 3 и даже 4 инфекционных патогена. При сочетанных инфекциях клиническая диагностика не представляется возможной, так как, с одной стороны, имеются сходства с

другими монореспираторными инфекциями, а с другой – меняется клинико-лабораторная картина, нарастает длительность основного заболевания, что может приводить к 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 иммуно-патогенетических аспектов.

В этой связи, диссертационная работа Каннер Екатерины Валерьевны, посвященная острым вирусным инфекциям с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов (СПРиЖКТ) у детей, является своевременной и актуальной.

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

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения и определяется следующими положениями:

В исследовании впервые на основании использования комплекса современных молекулярно-генетических методов изучена частота, этиологическая структура, 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 (грипп, РС-вирус, ротавирус, норовирус), так и "новых" вирусных инфекций (метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы). 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 научно 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, 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: изолированной патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта или их сочетанного поражения.

На новом методологическом уровне с применением метода секвенирования 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 биоценозрегулирующие влияние.

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

Важным научным достижением работы явилось создание научно обоснованного алгоритма о принятии решения о назначении лечебно-профилактического комплекса детям с острыми кишечными и инфекциями (ОКИ) и ОРИ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные результаты исследования имеют высокую ценность как для науки, так и для практической деятельности врачей-инфекционистов и педиатров. Работа направлена на решение важной научной проблемы в области инфекционных болезней.

Доказаны положения о полиморбидности как хорошо изученных возбудителей инфекций респираторного и желудочно-кишечного трактов (грипп, РС-вирус, ротавирус, норовирус), так и "новых" вирусных инфекций (метапневмовирус, бокавирус, коронавирусы), вносящих вклад в расширение представлений об изучаемых острых вирусных инфекциях.

Результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс существующих базовых методов исследования, а также современных клиничко-лабораторных методов и адекватная статистическая обработка результатов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Изложены факты о клиничко-лабораторных особенностях моно- и микст – вариантов острых вирусных инфекциях, протекающих с сочетанным

поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей. Введены новые понятия, позволившие сформулировать четыре клинико-анамнестических варианта острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей.

Предложен новый алгоритм, позволяющий улучшить прогноз и исходы ОРИ у детей, в том числе у детей с частыми респираторными заболеваниями.

Положения, разработанные автором, представляют существенное значение для практического здравоохранения, 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.

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

Диссертация написана по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, три главы результатов исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Работа изложена на 217 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами, 20 рисунками. Указатель цитируемой литературы содержит 320 источников, из них 175 зарубежных авторов.

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 Каннер Е.В. для выполнения эпидемиологического и клинико-анамнестического этапов в исследование было включено 4842 ребенка в возрасте от 3 мес. до 14 лет с клиникой ОКИ, ОРВИ и сочетанной симптоматикой. 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.

Работа отличается целостностью, завершенностью, соответствием содержания диссертации автореферату, опубликованным научным работам и научной специальности 14.01.09 – «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 о принятии решения о назначении лечебно-профилактического комплекса. Подготовлен материал для публикаций. Опубликовано 33 печатных работы, в том числе 14 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций, 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.

### **Вопросы и замечания**

В ходе оппонирования работы автору был сделан ряд замечаний и предложений, касающийся в основном редакционных правок.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Каннер Екатерины Валерьевны нет. Хочу отметить, что проведено серьезное и интересное исследование, проблема значимая, автором представлен комплексный подход к её решению.

Диссертационную работу в целом оцениваю положительно, однако, хотелось задать уточняющий вопрос:

- В настоящее время наиболее изучено применение моноштаммовых пробиотиков. На чем базировался выбор мультиштаммового пробиотика в исследовании? Какие потенциальные преимущества по сравнению с продуктами, содержащими один штамм, дает применение пробиотических комбинаций?

Вопрос задан в качестве дискуссии и не снижает общей положительной оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертация Каннер Екатерины Валерьевны «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 наук по специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни» является законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и хозяйственное значение, так как на основании выполненных

автором исследований установлены неизвестные ранее механизмы иммунопатогенеза острых вирусных инфекций, введены новые понятия, позволившие сформулировать четыре клинико-anamнестических варианта острых вирусных инфекций, протекающих с сочетанным поражением респираторного и пищеварительного трактов у детей, определен комплекс диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация Е.В. Каннер 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 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 инфекционных болезней,  
Эпидемиологии и детских инфекций  
ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор



Германович

Подпись профессора Ситникова Ивана

150000, Ярославская область,  
г. Ярославль, ул. Революционная, 5  
E-mail: rector@ysmu.ru  
Тел.: +7(4852)30-56-41; +7(4852)72-91-42

