

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Савенковой Марины Сергеевны на диссертацию Драчевой Натальи Алексеевны «Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации

Диссертация Драчевой Натальи Алексеевны на сегодняшний день имеет особенную ценность и актуальность, так как практически всё население РФ переболело COVID-19 и каждый из переболевших в той или иной степени имеет последствия. Наиболее распространенными всегда были и остаются острые респираторные инфекции (ОРИ), которые являются основной причиной заболеваемости и смертности детей во всем мире, представляя глобальную проблему здравоохранения.

Следует отметить, что новая коронавирусная инфекция, эпидемия которой началась в январе 2020 года и продолжалась до 5 мая 2023 года (данные ВОЗ), поставила перед медицинскими работниками много проблем, решение которых продолжает разрабатываться по разным направлениям. Одним из таких - очень интересных и сложных направлений является мало изученное - течение смешанных (сочетанных) инфекций и их последствий. Дифференциальная диагностика ОРИ по клиническим симптомам у детей (до проведения лабораторной этиологической расшифровки) остается весьма затруднительной по причине их схожести. Актуальным остается вопрос о влиянии респираторных агентов на характер, тяжесть и исходы сочетанной инфекции COVID-19 у детей, включая группы риска.

Зарубежные исследования по вопросу сочетанного течения ОРИ были сосредоточены на изучении клинической картины преимущественно у взрослых пациентов, тогда как в педиатрии подобные описания малочисленны. Распространенность сочетанной инфекции

COVID-19, по данным литературы, довольно высока и может достигать 45%. Наибольший удельный вес в структуре сочетанных инфекций занимают бактериальные и внутриклеточные агенты (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* и другие). Согласно результатам отечественных исследователей, клинические проявления COVID-19 у детей схожи с таковыми при ОРВИ различной этиологии. Актуальность проблемы также обусловлена скудностью данных о характере антителообразования при сочетанных с COVID-19 инфекциях, а также о течении постинфекционного периода и возникновению осложнений в педиатрической когорте больных.

В этой связи изучение автором Драчевой Н.А. сочетанных инфекций – вирусной и внутриклеточной этиологии в комбинации с COVID-19, имеет особо важное значение для педиатров и инфекционистов. Поэтому поставленная задача – оптимизация тактики дифференциальной диагностики и прогнозирование исходов COVID-19 в сочетании с ОРВИ и бактериальными инфекциями у детей – чрезвычайно актуальна. Не изученным остается вопрос о продолжительности и основных клинических симптомах постковидного синдрома у детей.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленные в диссертационной работе Драчевой Натальи Алексеевны, соответствуют требованиям ВАК РФ.

На основе анализа отечественной и зарубежной литературы, диссертантом были разработаны и получены новые представления о состоянии изучаемой проблемы сочетанных инфекций COVID-19 и ОРВИ у детей, которые позволили сформулировать основную цель и задачи исследования. Методологическую основу диссертационной работы составил систематизированный математический анализ полученных результатов, проведенный в соответствии с принципами доказательной медицины. Диссертационная работа Драчевой Н.А. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов, соответствующих общепринятым этическим нормам.

Цель диссертационного исследования Драчевой Н.А. заключается в оптимизации дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с

другими острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями у детей на основе применения комплекса клинико-лабораторных, иммунохимических методов, в том числе иммунологического обследования с определением IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2, а также рентгенологических методов исследования и применения математической модели прогноза.

Достоверность представленных данных не вызывает сомнения и обусловлена тщательным планированием дизайна работы, продуманным использованием критериев включения и исключения пациентов, адекватным применением статистических методов. Степень достоверности результатов подтверждается достаточной выборкой пациентов (162 ребенка с COVID-19/ОРИ), распределенных по группам согласно этиологии респираторного агента в коинфекции с SARS-CoV-2.

Результаты клинико-лабораторных исследований, полученных в работе, позволили автору сформулировать практические рекомендации по применению методов ранней диагностики этиологии сочетания COVID-19/ОРИ и своевременного назначения этиотропной терапии.

Выводы и практические рекомендации логично соответствуют полученным результатам исследования, сформулированы корректно и соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой значимости результатов работы и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Полученные данные в ходе диссертационного исследования внедрены в практику работы инфекционных отделений ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

Ряд теоретических положений и рекомендаций исследования включены в образовательный процесс по дисциплине «Инфекционные болезни» для обучения врачей на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Все вышеизложенное подтверждает научную и практическую значимость диссертационного исследования Драчевой Н.А.

Научная новизна и практическая значимость работы

Представленная научная работа является современным отечественным исследованием, в котором впервые определена частота встречаемости сочетаний COVID-19

с другими острыми респираторными инфекциями у детей, которая в период пандемии COVID-19 составляла 6,8% для ОРВИ и 33,8% для атипичных возбудителей. Этиологическая структура и удельный вес сочетанных с COVID-19 респираторных инфекций не зависели от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 у детей.

Также установлено, что сочетание COVID-19/ОРВИ у детей схожи по клинической симптоматике и данным рентгенологического обследования легких с коронавирусной инфекцией. Автором выделены отличительные клинические особенности при сочетании COVID-19/грипп (26,7%) - поражение бронхов, при сочетании COVID-19/РСВИ (33,3%) - обструктивный бронхит, который не встречается у детей с мноинфекцией COVID-19. При сочетании COVID-19/ПИ отсутствуют различия клинико-рентгенологических критериев в сравнении с COVID-19.

Впервые в работе была дана оценка клинических особенностей течения инфекций при их сочетании с внутриклеточными возбудителями (микоплазмами и хламидофилами) - COVID-19/PM и COVID-19/PX, удельный вес которых составил 19,2% и 12% соответственно. Данные варианты отличаются от моноинфекции COVID-19 продолжительностью кашля (более 8 дней), более частым развитием пневмонии, наличием очагов консолидации по КТ-картине при отсутствии физикальных изменений в легких у более чем половины пациентов ($p < 0,05$).

Впервые автором Драчевой Н.А. показано и дано объяснение, что при сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекциях, реже формируется защитный уровень вируснейтрализующих антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови, что обусловлено феноменом интерференции при вирус-вирусных и конкуренцией антигенов при вирусно-бактериальных коинфекциях ($p < 0,05$).

Впервые представлена математическая модель прогноза риска развития сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями различной этиологии у детей.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации неоднократно доложены на конференциях и конгрессах по специальности «Инфекционные болезни» и «Педиатрия», в т.ч. с международным участием.

Следует подчеркнуть, что результаты диссертационной работы Драчевой Н.А. были удостоены первого места в номинации «*Оригинальное исследование*» конкурса молодых

ученых в рамках XXI ежегодного конгресса детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022).

Основные положения и результаты диссертационного исследования опубликованы в 13 научных работах, из них 10 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации (2 работы в изданиях категории К 2), и 2 – в отечественном издании, включенном в международные базы данных и системы цитирования Scopus.

Оценка содержания диссертации и завершенность в целом

Диссертация Драчевой Н.А. написана по традиционному плану, изложена на 182 страницах печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 6 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 54 рисунками, 4 клиническими примерами, 34 таблицами. В библиографический указатель включено 187 источников, из них 24 отечественных и 163 зарубежных. Следует отметить, что диссертационная работа Драчевой Н.А. написана в классической форме, хорошим литературным языком.

Введение содержит в себе все требуемые разделы, в нем обоснована актуальность, логично сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, практическая значимость исследования, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» автор отражает сведения об актуальности темы диссертационной работы и подчеркивает значимость нерешенных проблем темы, что доказывает актуальность исследования. В литературном обзоре описаны все варианты течения COVID-19, особенности течения, описано конкурирующее взаимодействие вирусов.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно приведены сведения о формировании групп пациентов, характеристика объектов исследования, четко описаны методы исследования, критерии включения и исключения, а также описаны методы статистической обработки полученных данных.

В главах с результатами собственных исследований приводятся подробная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика сочетанных инфекций COVID-19/ОРИ у детей с разделением на группы по этиологии респираторной инфекции. Установлены основные клинические дифференциально-диагностические критерии COVID-19 в сочетании

с ОРВИ различной этиологии у детей в виде алгоритма, а также разработана математическая модель прогнозирования риска коинфекции COVID-19 с атипичными возбудителями. Представлены данные о течении постинфекционного периода у детей, перенесших сочетанную инфекцию COVID-19/ОРВИ различной этиологии. Главы с результатами собственных исследований очень хорошо дополняют 4 клинических примера, что повышает иллюстративность и практическую значимость диссертации.

В заключении изложены основные полученные результаты исследования. Заключение, выводы и практические рекомендации логично завершают представленную диссертационную работу. Выводы диссертации закономерно вытекают из результатов настоящего исследования и отражают этапы обследования: выявлены клинические особенности, исходы сочетанных вариантов. Работа хорошо структурирована, иллюстрирована.

Принципиальных замечаний по работе нет.

По ходу работы и прочтения диссертации возникли следующие вопросы:

1. На сегодняшний день есть ли необходимость при сочетанной инфекции с COVID-19 определять Д-димер и СРБ?
2. Всегда ли изменения на КТ легких в виде «матового стекла» являются характерными только для COVID-19 ?

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат написан четко, логично, выдержан научный литературный стиль. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Драчевой Натальи Алексеевны на тему: «Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Мазанковой Людмилы Николаевны, соответствует диссертационным критериям, установленным «Положением о порядке присвоения ученых степеней» и является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в отношении дифференциальной диагностики сочетанных инфекций COVID-19 и ОРВИ.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему представленного материала диссертационная работа Драчевой Натальи Алексеевны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства № 842 России от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки).

Профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Марина Сергеевна Савенкова

Подпись профессора Савенковой Марины Сергеевны
«УДОСТОВЕРЯЮ»



Контактные сведения официального оппонента

Наименование места работы: ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 117513, г. Москва, вн. тер.г. Муниципальный Округ Обручевский, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

Телефон: 8 (495) 434-03-29

Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru

Сайт организации: <https://rsmu.ru/about>

E-mail личный: Savenkov@mail.ru