

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации Мартыновой Галины Петровны 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

Диссертационная работа Драчевой Натальи Алексеевны «Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей» посвящена одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. В течение многих десятилетий острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущую роль в структуре инфекционной заболеваемости и являются одной из главных причин смертности детей во всем мире, нанося тем самым огромный социальный и экономический ущерб. Повсеместная распространенность, стабильно высокий уровень заболеваемости, полиэтиологичность, появление новых высокопатогенных вирусов (грипп *A(H1N1)pdm09*, *A(H5N1) avian*, *A(H7N9)*, коронавирусы *SARS-CoV*, *MERS-CoV* и *SARS-CoV-2* и др.), развитие вспышек и пандемий определяют особую актуальность данной проблемы на современном этапе.

Несмотря на окончание пандемии новой коронавирусной инфекции циркуляция SARS-CoV2 продолжается и COVID-19 приобретает черты сезонной респираторной инфекции с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, реже развитием пневмонии, что характерно для большинства других острых респираторных инфекций. Одновременная циркуляция вируса SARS-CoV-2 и других респираторных вирусов в популяции предполагает их роль в развитии сочетанных инфекций, определяет значимость исследований по изучению дифференциальной диагностики, особенностей их течения и

исходов, а также дифференцированного подхода к назначению этиотропной терапии в ранние сроки заболевания.

Между тем проблема сочетанных респираторных инфекций на современном этапе мало изучена. Исследования иностранных и отечественных авторов по изучению особенностей течения сочетаний COVID-19 и ОРВИ в основном сосредоточены на вопросах эпидемиологии и клинической симптоматике заболеваний в основном среди взрослых больных, тогда как в детской практике подобные данные скудно представлены. В то же время в большинстве современных обзоров обнаружение двух и более респираторных вирусов одновременно у детей колеблется от 10 до 30%. Недостаточно изучена связь между обнаружением нескольких респираторных вирусов и тяжестью заболевания у детей, при этом ряд исследователей указывают на увеличение продолжительности пребывания больных в стационаре, росте количества случаев, требующих госпитализации, в том числе и в отделение детской реанимации, а также повышении уровня летальности при обнаружении двух и более вирусных агентов.

Известно, что распространенность сочетаний COVID-19 с другими инфекционными агентами может достигать до 45% случаев. Наиболее часто в структуре сочетанных инфекций регистрируются такие бактериальные патогены как *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae* и другие. Сочетанные заболевания, вызванные атипичными возбудителями ОРВИ – *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* протекают в разных клинических вариантах, в том числе в форме внебольничной пневмонии и обструктивного бронхита (в 10–20% случаев), преимущественно у подростков. При этом особенности клинических проявлений их сочетания с COVID-19 представлены единичными наблюдениями, что затрудняет рациональный подход к назначению антибактериальной терапии.

Лишь в отдельных работах зарубежных авторов представлены данные о характере антителообразования у детей с ОРВИ, отсутствуют данные по изучению иммунного ответа при сочетании COVID-19 и ОРВИ, что имеет немаловажное значение в определении прогноза течения и исхода заболевания.

Таким образом, диссертационная работа Драчевой Натальи Алексеевны, целью которой явилась оптимизация дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с другими острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями у детей на основании применения комплекса клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследований, посвящена безусловно актуальной проблеме – разработке алгоритма ранней дифференциальной диагностики и прогноза характера течения

сочетанных с COVID-19 острых респираторных инфекций различной этиологии с оптимизацией этиотропной терапии.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа с отечественной и зарубежной литературой позволила Наталье Алексеевне сформировать представление о состоянии изучаемой проблемы сочетанных инфекций COVID-19 и ОРИ у детей, разработать цель и задачи исследования. В диссертационной работе использованы методы научного поиска с систематизированным подходом на основании доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Цель диссертационного исследования является актуальной и направлена на оптимизацию дифференциальной диагностики коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с другими острыми респираторными вирусными и бактериальными инфекциями у детей на основании применения комплекса клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследований и математической модели прогноза.

Достоверность представленных данных подтверждается разработанным дизайном исследования, определением критериев включения и исключения пациентов, а также применением современных статистических методов. Степень достоверности результатов проведенного исследования подтверждается достаточной выборкой пациентов (162 ребенка с COVID-19/ОРИ), распределенных по группам согласно этиологии респираторного агента в коинфекции с SARS-CoV-2. Основные группы и группы сравнения полностью соответствуют целям и задачам диссертационной работы. Исследование проводилось на основании комплексного методологического подхода с использованием анамнестического и катamnестического, клинического, лабораторного и инструментального методов, в том числе иммунологического исследования с определением IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2.

Анализ полученных результатов работы был осуществлен в соответствии с принципами доказательной медицины. Сбор данных проводился с помощью средств MS Office, статистическая обработка – с помощью дистрибутива Anaconda, v.2-2.4.0, программы Statistica for Windows, v. 10 в соответствии с инструкцией по их применению. Для качественных признаков вычисляли частоту встречаемости, для количественных – среднее значение показателя (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку (m), медиану (Me) и квантили ($Q1-Q3$). При определении достоверности различий использовали

t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. При создании математической модели использовали дискриминантный анализ. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований позволили автору сформулировать практические рекомендации по применению алгоритма дифференциальной диагностики сочетания COVID-19/ОРИ с целью рационального назначения этиотропной терапии.

Выводы и практические рекомендации согласуются с полученными результатами диссертационной работы, сформулированы четко и ёмко, в соответствии с поставленными задачами и целью работы исследования.

Объем проведенных исследований, современные методы статистической обработки полученного материала указывают на высокую значимость результатов работы и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

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

Теоретические положения и практические результаты включены в образовательный процесс по дисциплине «Инфекционные болезни» для обучения врачей на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Таким образом, все вышеперечисленное подтверждает научную и практическую значимость диссертационного исследования Драчевой Н.А.

Научная новизна и практическая значимость работы

Научная значимость диссертационного исследования Драчевой Н.А. обусловлена впервые проведенным изучением распространенности сочетаний COVID-19 с другими острыми респираторными инфекциями различной этиологии у детей, составившая в период пандемии COVID-19 6,8% для ОРВИ и 33,8% для атипичных возбудителей. Этиологическая структура и удельный вес сочетанных с COVID-19 респираторных инфекций у детей не зависели от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2.

Отмечена схожесть клинических проявлений и лабораторно-инструментальных данных сочетаний COVID-19/ОРВИ с коронавирусной инфекцией у детей. Ведущими отличительными симптомами при COVID-19/грипп в 26,7% случаев является поражение бронхов, при сочетании COVID-19/РСВИ в 33,3% случаев – развитие обструктивного бронхита, что не зарегистрировано у пациентов с моноинфекцией COVID-19.

Впервые продемонстрированы особенности течения сочетаний COVID-19/PM и COVID-19/PX, частота встречаемости которых составила 19,2% и 12% соответственно.

Отличительные признаки сочетанных инфекций от COVID-19 у детей характеризовались длительностью кашля более 8 дней, более частым развитием пневмонии, наличием очагов консолидации по данным компьютерной томографии при отсутствии физикальных изменений в легких у более чем половины пациентов ($p<0,05$).

Автором впервые представлены различия выраженности антителообразования к SARS-CoV-2 у детей с сочетанными инфекциями, отмечено снижение уровня вируснейтрализующих антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови в сравнении с COVID-19 ($p<0,05$).

Полученные данные позволили разработать математическую модель прогноза риска развития сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX.

По результатам исследования сформирован алгоритм дифференциальной диагностики COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями различной этиологии у детей.

Оценка содержания диссертации и завершенность в целом

Диссертация Драчевой Н.А. изложена по традиционному плану, представлена на 182 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, 6 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация проиллюстрирована 54 рисунками, 4 клиническими примерами, 34 таблицами. В библиографический указатель включено 187 источников, из них 24 отечественных и 163 зарубежных.

Главы диссертации логично построены, дополнены таблицами и графиками, что образует полноценное восприятие материала. Стил ь изложения – научный.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, сформирована ее цель, последовательно изложены задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, информация об апробации полученных результатов, общая характеристика работы.

Первая глава диссертации «Обзор литературы» построена по традиционной схеме. Первый раздел обзора литературы посвящен клин ико-эпидемиологическим особенностям COVID-19 в зависимости от циркуляции различных геновариантов SARS-CoV2. Во втором и третьем разделах представлены данные исследований по изучению клин ико-лабораторных особенностей COVID-19 и ОРИ различной этиологии в период пандемии новой коронавирусной инфекции. IV и V разделы обзора литературы автор посвящает изучению клин ико-лабораторных особенностей, методам диагностики сочетанных форм COVID-19 и ОРИ различной этиологии, подчеркивая значимость нерешенных вопросов изучаемой

проблемы, тем самым обосновывает актуальность и необходимость проведения настоящего исследования

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования», подробно представлены сведения о формировании групп пациентов, характеристика объектов исследования, чётко описаны методы исследования, критерии включения и исключения, а также методы статистической обработки полученных данных. Представлен ретроспективный анализ 3983 историй болезни пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет с COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «ДГКБ имени З.А.Башляевой ДЗМ» в период пандемии COVID-19 2021-2022 г.г. В результате комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования у 6,8% (269 чел.) больных установлено сочетание COVID-19 с ОРВИ. На атипичные возбудители обследован 391 ребенок с COVID-19, что позволило установить сочетание COVID-19 с *M. pneumoniae* (COVID-19/PM) и/или *S. Pneumoniae* (COVID-19/PX) у 33,8% (132) детей. Последующий анализ проводился в 6 группах сравнения, где основным критерием была выбрана этиология ОРВИ (SARS-CoV-2, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, вирусы гриппа, риновирусы, РСВ). В соответствии с критериями включения в основную группу COVID 19/ОРВИ включены 162 ребенка со среднетяжелой формой заболевания. По тем же параметрам формировались и группы сравнения: моноинфекция COVID-19 (30 человек, независимо от геноварианта SARS-CoV-2) и моноинфекция ОРВИ (150 пациентов).

Автором детально изложены методы ИФА, ПЦР диагностики, а также инструментальные методы, используемые в работе. Объем исследований представляется достаточным, выбранные методы соответствуют цели работы.

В главах 3, 4 и 5 проводится обсуждение результатов собственных исследований, проанализирована частота встречаемости и этиологическая структура сочетания COVID-19 с ОРВИ и атипичными бактериальными инфекциями за анализируемый период 2021-2022г.г. Подробно изложены клинико-лабораторная и инструментальная характеристика сочетанных инфекций COVID-19/ОРВИ у детей с разделением на группы по этиологии респираторной коинфекции. Сочетанная инфекция COVID-19/ОРВИ характеризуется менее длительной лихорадкой до 4–5 дней, что в 1,5–2 раза короче, чем при моноинфекции COVID-19. Обратная зависимость установлена для длительности кашля, составившая более 10 дней у пациентов с сочетанной инфекцией, что в 1,5–2 раза больше, чем у детей с моноинфекциями. Сочетанная инфекция характеризуется в 2,5–4 раза более низкими титрами антител класса IgG к SARS-CoV-2, при этом 33,3% детей на 7–10 день от начала заболевания не формируют их протективного уровня. В результате проведенного клинико-лабораторного анализа

разработан алгоритм ранней дифференциальной диагностики сочетанных COVID-19/ОРИ с учетом возможных сценариев математического моделирования и результатов их этиологической расшифровки методом ПЦР

В 5 главе представлены клинико-лабораторные и инструментальные особенности сочетанных инфекций COVID-19/PM и COVID-19/PX, отличительным топическим проявлением которых является развитие пневмонии с отсутствием аускультативных изменений в легких при наличии очагов консолидации по результатам КТ в 1,2–2,5 раза чаще, чем при моноинфекциях COVID-19, PM и PX. Выявлены основные клинико-лабораторные признаки сочетанных COVID-19/PM или COVID-19/PX инфекции, среди которых ведущее значение имеют наличие контакта с больным COVID-19, недостаточная масса тела (31,6% и 26,7% соответственно), фебрильная и/или гиперпиретическая лихорадка (64,9% и 60,7% соответственно), низкий уровень соотношения нейтрофилы/лимфоциты в клиническом анализе крови, низкий уровень антител класса IgG к SARS-CoV-2, что в свою очередь явилось научным обоснованием создания индивидуального прогноза вариантов течения коронавирусной инфекции на основе разработанной математической модели ранней диагностики сочетанной инфекции COVID-19/PM или COVID-19/PX. Разработанная автором модель прогнозирования риска развития сочетаний COVID-19/PM или COVID-19/PX дает реальную возможность разделения потоков пациентов с COVID-19 на этапе поступления в стационар, позволит оптимизировать дифференцированный подход к назначению антибактериальной терапии, обеспечить профилактику внутрибольничных инфекций и тем самым сократить длительность стационарного лечения пациентов.

В 6 главе описаны варианты развития постинфекционного периода у детей, перенесших сочетанную инфекцию COVID-19/ОРИ различной этиологии. Представлены 4 клинических случая, что повышает практическую значимость диссертации.

Заключительная глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов исследования. Раздел написан в соответствии с общепринятыми рекомендациями, где автор исходя из полученных результатов аргументирует свои позиции. В заключении сформулированы основные результаты исследования. Выводы и практические рекомендации логично завершают представленную диссертационную работу.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям. Ключевые положения диссертации обсуждены на научно-практических конгрессах регионального и федерального уровня.

Соответствие содержания диссертации паспорту исследования

Диссертация Драчевой Натальи Алексеевны «Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями у детей» полностью соответствует паспорту специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни», как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции COVID-19 в сочетании с острыми респираторными инфекциями.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора

Основные положения и результаты диссертационной работы 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.

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

Результаты диссертационного исследования 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).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Выявленные в процессе диссертационного исследования клинико-лабораторные маркеры диагностики могут быть рекомендованы в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений здравоохранения с целью раннего выявления сочетания COVID-19 с другими ОРВИ и своевременного назначения рациональной противовирусной терапии. Внедрение в работу инфекционного стационара модели прогнозирования риска развития сочетаний COVID-19/PM или COVID-19/PX позволяет оптимизировать назначение антибактериальной терапии, сократить сроки пребывания пациентов в стационаре, снизить риск развития осложнений. Полученные в ходе исследования результаты могут применяться в учебном процессе на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по специальности «Инфекционные болезни».

Личный вклад автора

Автор диссертационного исследования принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и наблюдении детей с COVID-19 в период стационарного лечения во время пандемии 2021–2022 гг. Самостоятельно проведены разработка и заполнение формализованных таблиц, сбор анамнеза, клинический осмотр, динамическое наблюдение за детьми в стационарных условиях и катамнестическое наблюдение. Сформирована база данных, проанализированы результаты исследования, обобщен и статистически обработан полученный материал. Автором лично подготовлен текст диссертации, статьи, опубликованные по теме работы, доклады и выступления с результатами исследования на конференциях и конгрессах

Вопросы и замечания к работе

Положительно оценивая представленную на рецензию диссертацию в ходе дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Отмечалась ли зависимость характера течения периода реконвалесценции пациентов с COVID-19 / ОРВИ в катамнезе в зависимости от выбора противовирусной терапии в остром периоде болезни.
2. У какого количества наблюдаемых пациентов на момент госпитализации была использована разработанная Вами модель прогнозирования риска развития сочетаний COVID-19/PM или COVID-19/PX

Резюмируя вышесказанное по диссертационной работе Н.А. Драчевой, можно отметить актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость работы. В диссертации использованы современные методы исследования, определен достаточный объем выборки больных согласно цели и задачам исследования. Принципиальных замечаний по работе нет. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

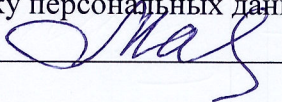
Заключение

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 завершенной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы дифференциальной диагностики сочетанных инфекций COVID-19 и ОРВИ.

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).

Заведующий кафедрой детских
инфекционных болезней с курсом ПО
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф.
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный работник Высшей школы РФ
Заслуженный врач России

Даю согласие на обработку персональных данных

 Мартынова Г.П.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Мартыновой Галины Петровны заверяю:

Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО КрасГМУ
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого
Минздрава России


Ермичева Е.В.

Контактные сведения официального оппонента

Наименование места работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Телефон: 8 (391) 220-13-95

Адрес электронной почты: rector@krasgmu.ru

Сайт организации: krasgmu.ru

E-mail личный: doc-martynova@yandex.ru