

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор  
по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России

д.м.н.

К.Б. Мирзаев



«20» декабря 2023 г.

### **ОТЗЫВ**

**ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Козырева Евгения Александровича  
на тему: «Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:**

#### **3.1.22. Инфекционные болезни**

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

Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокими эпидемиологическими показателями внебольничной пневмонии у детей во всем мире. В Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия заболеваемость и смертность при внебольничных пневмониях не имела тенденции к снижению, превышая значения среднемноголетней заболеваемости, особенно в педиатрической популяции. Так, в 2019 году заболеваемость внебольничными пневмониями составила 518,9 на 100 тыс. населения, в том числе у детей – 977,5 на 100 тыс. Появление и распространение новой коронавирусной инфекции дополнительно продемонстрировали актуальность изучаемой проблемы, поскольку внебольничная пневмония в структуре COVID-19 являлась основной нозологической формой, обуславливающей тяжелое течение и неблагоприятные исходы заболевания. В 2020 г. отмечался резкий рост заболеваемости как внебольничными пневмониями в целом (в 3,6 раза по

сравнению с 2019 г.), так и пневмониями вирусной этиологии (в 109 раз по сравнению с 2019 г.), при этом максимальный показатель заболеваемости отмечался у детей до 1 года – 1075,83 на 100 тыс. Естественный процесс непрерывной биологической эволюции респираторных вирусов и бактерий, их высокая распространенность в пуле циркулирующих патогенов, относительная простота передачи воздушно-капельным путем, а также отсутствие средств иммунопрофилактики и эффективной противомикробной терапии в отношении большинства этиопатогенов обуславливают значимость изучения вызываемых ими инфекционных заболеваний, в том числе внебольничной пневмонии.

Клиническая и лабораторная диагностика пневмонии у детей часто вызывает сложности, что связано с модификацией клинической картины заболевания под влиянием различных факторов, в том числе массовой вакцинопрофилактики против *S. pneumoniae* и *H. influenzae type b* – основных возбудителей бактериальной пневмонии в конце XX века. Это в сочетании с наличием единичных систематических обзоров по клинико-лабораторным особенностям внебольничной пневмонии у детей обуславливает необходимость уточнения диагностической ценности различных симптомов и изменений лабораторных маркеров воспаления, особенно в аспекте возрастной семиотики.

Согласно действующим Клиническим рекомендациям, Санитарным правилам и нормам (СанПиН 3.3686–21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" раздел 40, пункты 3031–3102) внебольничная пневмония является инфекционным заболеванием, в отношении которого применимы и должны осуществляться соответствующие противоэпидемические и профилактические мероприятия, а также проводиться этиологическая верификация. Однако в большинстве случаев возбудитель пневмонии остается неуточненным (до 80%), что связано с рядом проблем: инвазивность получения отделяемого непосредственно из пневмонического очага; высокая частота бессимптомного носительства вирусов и бактерий в верхних отделах респираторного тракта; недостаточные чувствительность и специфичность имеющихся микробиологических методов исследования. Все это приводит к назначению антибактериальных средств во всех случаях пневмонии у детей. В настоящее время появляются сообщения о том, что подобная тактика рутинной антибактериальной терапии часто может являться излишней при вирусных пневмониях, ассоциирована с возрастанием

количества неблагоприятных побочных эффектов используемых препаратов и количества антибиотико-резистентных изолятов бактерий в популяции.

Ранняя диагностика внебольничной пневмонии у детей разного возраста, в том числе дифференциация вирусных и бактериальных пневмоний, на основании клинических и доступных лабораторных данных, а также совершенствование подходов к этиологической верификации заболевания с уточнением этиологической структуры пневмонии у детей на современном этапе имеют несомненную медико-социальную значимость, что обуславливает актуальность диссертационного исследования.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Результаты выполненной работы могут применяться в различных разделах медицинской отрасли науки, прежде всего в клинической инфектологии. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе на соответствующих кафедрах медицинских ВУЗов. Разработанная диссертантом математическая модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей, наряду с предложенными подходами к этиологической верификации заболевания, могут быть использованы в стационарах инфекционного и педиатрического профилей.

В диссертационном исследовании Козырева Е.А. на основании комплексного анализа клинико-лабораторных и микробиологических данных с использованием аналитико-синтетического подхода установлена этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей на современном этапе, доказано преобладание пневмонии вирусной этиологии у пациентов младше 5 лет, бактериальной этиологии – у детей старше 5 лет, в том числе атипичных микоплазменных пневмоний у детей старше 12 лет. При этом распространенность пневмококковой пневмонии не различалась у детей разного возраста и составляла не более 19,1%. Автором установлено неодинаковое диагностическое значение различных клинических симптомов и изменений гематологических показателей в выявлении пневмонии, прогнозировании ее этиологической группы и тяжести у детей в зависимости от возрастного фактора. Убедительно показано, что в подавляющем большинстве случаев внебольничная пневмония у детей не является самостоятельной нозологической формой, а протекает в структуре острой респираторной инфекции и сопровождается типичными для инфекционных заболеваний синдромами. Впервые выявлены закономерности динамики

лейкоцитарных и тромбоцитарных показателей как в течение пневмонии в целом, так и при различных степени тяжести и этиологии инфекционного процесса. В диссертационном исследовании доказано преимущество комплексного подхода к оценке различных клинических и лабораторных показателей с использованием регрессионных моделей с целью прогнозирования степени тяжести и этиологии пневмонии; это позволяет унифицировать интерпретацию полученных данных и минимизировать вероятность систематической ошибки. Важным вкладом в медицинскую практику является предложенный способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной ВП у детей, позволяющий оптимизировать тактику терапии до получения результатов этиологического обследования. Автором впервые установлена различная диагностическая ценность выделения в носоглотке респираторных вирусов и *S. pneumoniae* при внебольничной пневмонии, которая зависит от детекции конкретного вируса / серотипа пневмококка, а также их количественной характеристики, определенной пороговым методом в ПЦР-РВ.

### **Значимость полученных результатов для развития инфектологии**

Полученные автором результаты исследования обобщают и дополняют представления о клинико-лабораторной семиотике внебольничной пневмонии у детей на современном этапе. Доказано, что тяжесть и этиология пневмонии у детей не зависят от особенностей и продолжительности кашля и синдрома лихорадки, однако во многом определяются возрастным фактором. Показано, что основным патогенетическим звеном в генезе тяжелых пневмоний у детей является бронхообструктивный синдром, обуславливающий развитие дыхательной недостаточности 2–3 степени. Определены клинически значимые предикторы типичной бактериальной пневмонии у детей, что может способствовать раннему формированию групп риска в зависимости от этиологии и степени тяжести заболевания для оптимизации программы диагностических и терапевтических мероприятий.

Доказано, что показатели клинического анализа крови, в том числе их различные комбинации и соотношения, не улучшают выявление пневмонии у детей, в слабой степени ассоциированы с тяжестью инфекционного процесса и характеризуются неспецифическими изменениями при пневмонии различной этиологии. Это подчеркивает вспомогательное значение гематологического метода при ведении детей с внебольничной пневмонией и необходимость комплексной оценки состояния больного.

Важное значение для медицинской науки и практики имеет впервые выявленные особенности изменения показателей гемограммы в течение пневмонии в целом и в зависимости от ее этиологии, что расширяет представления о взаимодействии микро- и макроорганизма при пневмонии как инфекционном процессе.

Разработанный и запатентованный диссертантом способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей создает предпосылки к оптимизации стартовой противомикробной терапии с возможностью выжидательной тактики без назначения антибиотика в случаях вирусной этиологии заболевания, решая важнейшую задачу практического здравоохранения и инфектологии – профилактики антибиотикорезистентности респираторных патогенов.

Определены лидирующие серотипы *S. pneumoniae* в структуре назофарингеальной колонизации при внебольничной пневмонии, проанализирован серотиповой охват выделенных изолятов имеющимися конъюгированными пневмококковыми вакцинами, что вносит вклад в развитие стратегии вакцинопрофилактики с учетом региональных особенностей циркулирующих штаммов.

Важное научно-практическое значение имеет обоснование необходимости количественного определения ДНК *S. pneumoniae* в носоглотке методом ПЦР в реальном времени, позволяющее достаточно эффективно дифференцировать бессимптомное носительство патогена от его участия в генезе пневмонии.

Выявленные особенности этиологической структуры внебольничной пневмонии у детей доказывают необходимость продолжения подобных исследований на популяционном уровне и целесообразность пересмотра протоколов противомикробной терапии с использованием дифференцированных подходов к терапии вирусных и бактериальных пневмоний.

Результаты исследования внедрены в работу Клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (г. Санкт-Петербург), клиники «Центр семейной медицины XXI век» (г. Санкт-Петербург), клиники ООО «Панорама Мед» (г. Санкт-Петербург), в учебно-педагогический процесс на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (г. Санкт-Петербург).

## Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, сформулированных в диссертации

Положения диссертационной работы, вынесенные на защиту, обоснованы, вытекают из подробного анализа проблемы, отражают поставленные задачи. Степень их достоверности определяется репрезентативным объемом выборки обследованных больных, применением современных лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, методов диагностики и адекватного статистического анализа. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Автором проведен детальный анализ эпидемиологических, анамнестических, клинических данных, результатов рентгенологического и лабораторного обследования детей с внебольничной пневмонией. Приведены клинические примеры, демонстрирующие соответствие клинико-лабораторных данных результатам этиологического обследования с выделением наиболее вероятного этиопатогена. Достоинством решения поставленных задач является современная статистическая обработка данных, в том числе с применением методик многомерного анализа, что позволило обеспечить высокий уровень достоверности полученных результатов и выводов.

Представлен этиологический спектр внебольничной пневмонии у детей, который характеризуется преобладанием респираторных вирусов у детей младше 5 лет (44,6%) с лидирующей ролью респираторно-синцитиального вируса (25%), типичных бактериальных патогенов у детей старше 5 лет (48,3%) и *M. pneumoniae* – у детей старше 10 лет (15,8%); распространенность пневмококковой пневмонии является относительно постоянной у детей разного возраста, составляя 12,3%. Достоверность полученных данных подтверждается анализом репрезентативной выборки из 130 детей, а их актуальность – проведением исследования в течение двух эпидемических сезонов (18 месяцев), что достаточно для пилотной оценки этиологической структуры внебольничных пневмоний.

Автором разработан способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей на основе комплексной оценки клинических и гематологических показателей с использованием метода бинарной логистической регрессии. В ходе диссертационного исследования установлена высокая значимость и достаточная диагностическая эффективность предложенной регрессионной модели, которая позволяет дифференцировать типичную бактериальную и

вирусную этиологию пневмонии с чувствительностью 81,8%, специфичностью 81,6%, положительной прогностической ценностью 72%, отрицательной прогностической ценностью 88,6%.

Диссертантом в результате исследования доказана взаимосвязь этиологического значения *S. pneumoniae* в носоглотке при пневмонии с плотностью бактериальной колонизации, определенной пороговым методом ПЦР в реальном времени, и серотиповой характеристикой патогена. Автором предложены научно-обоснованные принципы определения диагностически значимого порогового значения Ct при апробации различных тест-систем для проведения ПЦР в реальном времени. Установлено, что детекция пневмококка в носоглотке при пневмонии отражает его неодинаковое этиопатогенетическое значение. Так, выделение 3-го серотипа относительно сильно коррелирует с течением пневмококковой пневмонии (OR 22,6), а обнаружение нетипируемых изолятов многократно повышает шансы бессимптомного носительства патогена (OR 13,5).

Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов.

В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне и, несомненно, представляет ценность для клинической инфектологии

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах – 14, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Получен патент на изобретение № 2790239 от 15.02.2023 «Способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей».

### **Структура и содержание работы**

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе капельных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 156 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, методологии исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка

литературы, включающего 100 зарубежных и 40 отечественных источников, из которых 62% – за последние 5 лет. Построение исследования продумано и логически отражает поставленную цель. Все главы написаны грамотно, с четким и подробным изложением материала, качественно оформлены, иллюстрированы 17 таблицами и 18 рисунками. Работа написана хорошим литературным языком, содержит небольшое количество опечаток. Положения, вынесенные на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам, сформулированы четко, хорошо аргументированы, подтверждены адекватным статистическим анализом.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, дает достаточное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы, иллюстрирован 2 таблицами и 5 рисунками.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования, выводы, практические рекомендации, разработанную математическую модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей могут быть внедрены в практику работы детских амбулаторно-поликлинических отделений, инфекционных и клинικο-диагностических отделений стационаров и включены в программы обучения педиатров и инфекционистов на циклах повышения квалификации и тематического усовершенствования.

Созданные валидизированные научно-обоснованные подходы к раннему определению этиологии пневмонии у детей с целью оптимизации тактики противомикробной терапии и снижения частоты нерационального использования антибактериальных средств в случаях первичной вирусной этиологии пневмонии целесообразно применять педиатрам в практике оказания специализированной помощи детям.



### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Козырева Е. А. нет. Имеющиеся единичные стилистические неточности, не влияют на ее общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Козырева Евгения Александровича на тему «Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Бабаченко И.В. в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр ФМБА», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи оптимизации этиологической расшифровки, ранней дифференциальной диагностики и усовершенствования терапевтической тактики внебольничных пневмоний у детей, что имеет важное значение для инфектологии. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и рекомендаций, диссертационная работа Козырева Евгения Александровича полностью соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Козырев Е.А. достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Козырева Евгения Александровича обсужден и утвержден на научной конференции кафедры детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 14 от «11» декабря 2023 года.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой детских инфекционных болезней  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Мазанкова Л.Н

Подпись д.м.н., профессора Мазанковой Людмилы Николаевны заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А

## Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации

Мирзаев Карин Бадавиевич,  
Доктор медицинских наук,  
Основное место работы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования» Минздрава России  
Проректор по научной работе и инновациям.

Даю согласие на обработку персональных данных



Подпись доктора медицинских наук Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

10.12.2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;  
Тел.: 8 (499) 252-21-04; E-mail: rmapo@rmapo.ru  
Web-сайт: <https://www.rmapo.ru/>

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1;  
Рабочий телефон: 8 (499) 252-21-04  
Эл. почта: rmapo@rmapo.ru