

ОТЗЫВ  
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Ольги Ивановны Афанасьевой о диссертационной работе  
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  
в диссертационный совет 21.2.050.02, созданный  
при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Актуальность темы диссертационного исследования**

В представленном диссертационном исследовании затронута актуальная проблема медицинской науки в целом и инфектологии в частности, а именно вопрос внебольничных пневмоний у детей, которые остаются основной инфекционной причиной смертности детей во всем мире. Медико-статистический анализ показывает стабильно сохраняющиеся показатели заболеваемости, частоты госпитализации, смертности и летальности при внебольничной пневмонии у детей независимо от географического региона. В Российской Федерации среднемноголетняя заболеваемость внебольничными пневмониями у детей составляет 391,82 на 100 тыс., а ежегодные экономические затраты на оказание медицинской помощи данным пациентам – более 15 млрд. рублей. Медико-социальная значимость проблемы обусловлена, прежде всего, широкой распространенностью и высокой изменчивостью респираторных патогенов. Ярким примером является появление и распространение нового коронавируса SARS-CoV-2. В первый год пандемии COVID-19 заболеваемость внебольничными пневмониями возросла почти в 5 раз по сравнению со среднемноголетним показателем, показатели летальности увеличились почти в 12 раз.

Клиническая картина внебольничной пневмонии как инфекционного заболевания отличается полиморфизмом и непрерывно эволюционирует с течением времени под влиянием ряда факторов, прежде всего – изменения этиологической структуры, что было убедительно показано в крупных многоцентровых исследованиях внебольничной пневмонии у детей. Это обосновывает необходимость и актуальность изучения клинико-anamnestических особенностей пневмонии у детей на современном этапе, особенно в аспекте возрастной семиотики.

Несмотря на множество известных лабораторных биомаркеров воспаления, до настоящего времени отсутствует единый подход к оценке показателей гемограммы и С-реактивного белка как возможных предикторов тяжести и этиологии инфекционного процесса. Не вызывает сомнений необходимость совершенствования методологии

лабораторного обследования при внебольничной пневмонии у детей разного возраста с целью оптимизации диагностической и терапевтической тактики.

Необходимым условием успешной терапии пневмонии как инфекционного заболевания является знание ее этиологии. При этом подавляющее большинство случаев пневмонии в клинической практике остаются этиологически не верифицированными, что связано со сложностью получения репрезентативных образцов из нижних дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста. Это обуславливает рутинную антибактериальную терапию при пневмониях без учета этиологии заболевания и вносит свой вклад в глобальную проблему антибиотикорезистентности циркулирующих патогенов.

Диссертационная работа Козырева Евгения Александровича, посвященная разработке подходов к ранней этиологической диагностике внебольничной пневмонии у детей на основании комплексного анализа клинических, лабораторных и микробиологических особенностей, является актуальным научным исследованием с большой теоретической и практической значимостью. Исследование выполнено в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней и в полной мере соответствует шифру специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

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

Подробный анализ современной литературы позволил диссертанту получить представление о состоянии изучаемой проблемы, определить цель, задачи и методы исследования. Методология диссертационной работы основана на использовании методов научного поиска с применением систематизированного подхода с позиций доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленными целью и задачами. Диссертационная работа основана на результатах проспективного открытого многоцентрового клинического исследования.

В работе проведен анализ результатов комплексного обследования 130 детей с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией. Достоверность представленных данных обусловлена тщательным планированием дизайна работы, продуманным использованием критериев включения и исключения пациентов, корректным формированием групп сравнения и применением необходимых методов исследования в соответствии с поставленными задачами. Несомненным преимуществом работы является использование адекватной статистической обработки полученных результатов с применением общепринятых методов одномерной описательной

статистики, а также современных многомерных методов анализа в соответствии с принципами доказательной медицины. Достаточный объем выполненных исследований и грамотный медико-статистический анализ позволяют судить о высокой значимости результатов работы.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования. Практические рекомендации конкретные, логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Выводы, полученные диссертантом, соответствуют поставленным задачам, хорошо аргументированы и обоснованы, поскольку получены в результате достаточного объема обследования, проведенного на высоком методическом уровне.

### **Научная новизна исследования и научных результатов**

Научная новизна представленной работы не вызывает сомнений и обусловлена, в первую очередь, использованием комплекса современных методов исследования.

В диссертационном исследовании представлены новые аспекты возрастной семиотики внебольничной пневмонии как инфекционного заболевания у детей, убедительно показано преобладание системных проявлений у детей раннего возраста, локальной симптоматики – у пациентов школьного возраста.

Впервые изучены закономерности изменения гематологических, в том числе тромбоцитарных, показателей в течение пневмонии, что уточняет механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма в структуре инфекционного процесса.

Впервые в течение пневмонии у детей исследовано изменение количественной характеристики 12 респираторных вирусов в носоглотке. Доказано, что этиопатогенетическое значение выделенных в носоглотке респираторных вирусов различается в зависимости от детекции конкретного вирусного патогена и связано с этиологической группой пневмонии, определенной согласно используемому в диссертации алгоритму этиологической классификации.

В диссертационном исследовании уточнены аспекты колонизации носоглотки *S. pneumoniae* у детей с пневмонией; установлено, что этиопатогенетическое значение пневмококка при пневмонии определяется серотип-специфичностью, то есть детекцией конкретных серотипов патогена, а также плотностью колонизации носоглотки, определенной в ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

Получены новые данные по этиологической структуре внебольничной пневмонии у детей; доказано, что в настоящее время у детей до 5 лет существенным бременем являются вирусные пневмонии, в этиологии которых лидирует респираторно-

синцитиальный вирус; далее с возрастом детей возрастает удельный вес бактериальных пневмоний. Необходимо подчеркнуть, что при проведении комплексного анализа клинико-лабораторных, рентгенологических и микробиологических данных автор использовал строгие критерии этиологической диагностики, что повышает доказательность и практическую ценность полученных данных.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Полученные автором данные имеют существенное значение для науки и практической медицины.

Убедительно показано, что внебольничная пневмония у детей протекает в структуре острой респираторной инфекции, сопровождается характерными для инфекционных заболеваний синдромами, что доказывает необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с пневмонией с привлечением врачей-инфекционистов, педиатров, пульмонологов, а также подчеркивает необходимость госпитализации данных пациентов в инфекционные стационары с осуществлением необходимых противоэпидемических мероприятий.

Впервые выявленные этиологические особенности динамики тромбоцитарных показателей при пневмонии позволяют обосновать необходимость изучения специфической иммунной функции тромбоцитов при респираторных инфекциях, а также создают предпосылки к созданию принципиально новых подходов к ранней дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных пневмоний с учетом активации тромбоцитарного звена гемостаза.

Разработан и запатентован эффективный способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей с использованием доступных клинико-гематологических показателей; применение предложенного способа дает возможность рассмотреть возможность ведения больного без применения антибактериальных средств до получения результатов дополнительного лабораторного обследования в случаях вероятной вирусной этиологии заболевания с целью снижения частоты нерационального использования антибиотиков.

Доказана целесообразность применения у детей с внебольничной пневмонией мультиплексной ПЦР-РВ для детекции в носоглотке респираторных патогенов – вирусов, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, что в сочетании с анализом доступных клинико-лабораторных данных позволяет с высокой вероятностью установить этиологию пневмонии у большинства детей (76,9%).

При выявлении в носоглотке *S. pneumoniae* предложено определять значения пороговых циклов Ct в ПЦР-РВ для уточнения этиопатогенетического значения микроорганизма; выявлено оптимальное пороговое значение порогового цикла ( $Ct \leq 27,6$ ), при котором с высокой вероятностью диагностируется пневмококковая ВП, что может способствовать оптимизации этиотропной терапии.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Основные результаты исследования доложены на многочисленных научных конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 8 тезисов. По результатам диссертационного исследования получено Свидетельство № 2790239 от 15.02.2023 на объект интеллектуальной собственности «Способ ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей».

Результаты исследования внедрены в лечебную деятельность инфекционных отделений Клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (197022, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9), используются в амбулаторной практике городских клиник ««Центр семейной медицины XXI век» (194044, г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., дом 45) и ООО «Панорама Мед» (198320, Санкт-Петербург, г. Красное Село, Кингисеппское ш., дом 47), а также включены в материалы для обучения студентов, ординаторов и врачей-инфекционистов на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, дом 2).

### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения**

Диссертация Козырева Евгения Александровича является завершенным квалификационным трудом. Исследование изложено на 156 страницах компьютерного текста, построена традиционно, 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. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 18 рисунками. Список цитируемой литературы включает 140 источников, из которых 40 отечественных и 100 зарубежных публикаций.

**Во введении** четко сформулированы цель, задачи, приведены научная новизна, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость.

**В обзоре литературы** представлены актуальные сведения о состоянии изученности проблемы внебольничной пневмонии у детей. Приведены современные эпидемиологические данные по внебольничным пневмониям как в нашей стране, так и по данным мировой статистики. В литературном обзоре автор приводит ссылки на нормативно-правовые документы по внебольничным пневмониям у детей, в том числе на санитарные правила и нормы по профилактике инфекционных болезней (глава 40; 2021 г.), действующие Клинические рекомендации (2022 г.) и Методические указания по лабораторной этиологической диагностике внебольничных пневмоний (МУК 4.2.3115-13, 2015 г.), что дополнительно подчеркивает инфекционный генез заболевания. Автор подробно проанализировал особенности семиотики и физикального обследования при внебольничной пневмонии у детей с акцентом на диагностическую информативность различных симптомов. Рассмотрены возможности дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных пневмоний на основании лабораторных биомаркеров, в том числе гематологических показателей и острофазовых белков сыворотки крови. Изложены аспекты этиологической диагностики внебольничной пневмонии на современном этапе с применением различных микробиологических, в том числе молекулярно-генетических, методик. Проанализированы возможности использования различных биологических сред организма для выделения этиологически значимого микроорганизма. Обзор литературы отличается последовательным изложением и использованием литературного языка.

**В главе 2** представлена характеристика обследованных пациентов и изложена методология работы. Методы исследования традиционно классифицированы на методы неспецифической и специфической диагностики согласно принципам отечественной школы инфектологии. В диссертационном исследовании автор применяет строгие критерии отбора пациентов, что повышает объективность полученных результатов. Методология исследования адекватна поставленным цели и задачам, основана на анализе достаточного количества пациентов, комплексном подходе к интерпретации результатов клинико-лабораторного и микробиологического обследования, а также на грамотной статистической обработке полученных данных.

**В главе 3** приведены клинико-anamnestические и лабораторные особенности внебольничной пневмонии у детей. В частности установлено, что на современном этапе этиология и тяжесть большинства пневмоний у детей не определяются характером течения ранних этапов онтогенеза, наличием хронических заболеваний и состоянием питания. Выявлен полиморфизм клинической картины при пневмонии у детей с преобладанием системных проявлений (симптомов интоксикации, диспепсии, экзантемы,

энантемы, гепато- и спленомегалии) у детей раннего возраста, локальной симптоматики (аускультативный и перкуторный синдром локальных изменений в легких, тонзиллит, торакалгии) – у пациентов школьного возраста. Установлены наиболее значимые клинические предикторы тяжелого течения пневмонии (отказ от питья, тахипноэ, десатурация с  $SpO_2 < 96\%$ , рвота, втяжение уступчивых мест грудной клетки) и типичной бактериальной этиологии заболевания (сонливость, отказ от еды и питья, выраженность локальной симптоматики при аускультации и перкуссии). Доказано, что показатели гемограммы изменяются в широком диапазоне и слабо коррелируют с тяжестью и этиологией пневмонии у детей. Приведены уникальные данные по особенностям динамики параметров тромбоцитарного звена гемостаза; доказаны достоверно меньший прирост количества кровяных пластинок при микоплазменных пневмониях и более быстрое снижение среднего объема тромбоцитов при типичной бактериальной этиологии заболевания. Полученные результаты хорошо обоснованы, структурированы и могут служить основой для дальнейшего изучения клинических и лабораторных особенностей внебольничной пневмонии у детей.

**В главе 4** автор последовательно описывает этапы создания математической модели дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей с использованием современного метода бинарной логистической регрессии. Построение статистически значимой модели позволило доказать, что комплексный анализ клинических и гематологических данных имеет преимущества по сравнению с их изолированной оценкой, позволяя в ранние сроки и достаточно эффективно прогнозировать вирусную или типичную бактериальную этиологию пневмонии у детей.

**В главе 5** автор приводит подробную серотиповую характеристику выделенных в носоглотке изолятов *S. pneumoniae*, а также рассматривает диагностическую информативность обнаружения микроорганизма в верхних дыхательных путях при пневмонии. Подтверждена нецелесообразность бактериологического исследования отделяемого из носоглотки на флору, поскольку факт выделения различных условно-патогенных микроорганизмов, в том числе пневмококка, а также их количество при посеве не коррелируют с этиологией пневмонии и не влияют на тактику терапии. Впервые в отечественной литературе установлены достоверно более высокое количество ДНК пневмококка в носоглотке при пневмококковых по сравнению с непневмококковыми пневмониями, а также при пневмониях любой, в том числе вирусной, этиологии по сравнению с бессимптомными носителями патогена. Предложено пороговое значение  $Ct \leq 27,6$  циклов, которое оптимально дифференцирует бессимптомное носительство пневмококка в носоглотке от его участия в генезе легочной инфекции.

Впервые приведено научное обоснование того, что при определении порогового значения *St* необходимо сравнивать данные значения у детей с подтвержденной пневмококковой пневмонией и группой непневмококковых пневмоний (а не здоровыми бактерионосителями), что объясняется активацией бактериального роста при пневмонии любой этиологии.

Установлена сохраняющаяся актуальность входящих в состав ПКВ13 серотипов пневмококка «3» и 19F как в общей структуре носительства пневмококка, так и в генезе пневмококковой пневмонии. Данное наблюдение в сочетании с редкостью выделения других ПКВ13-серотипов и возрастанием эпидемиологического значения серогруппы 11AD и нетипируемых изолятов позволили сделать вывод о необходимости коррекции состава ПКВ13 с учетом феномена замещения вакцинных штаммов невакцинными. Следует отметить, что большинство установленных микробиологических аспектов назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae* являются уникальными, а выявленные закономерности создают предпосылки для проведения дальнейших фундаментальных и прикладных исследований с целью улучшения этиологической диагностики пневмонии у детей и оптимизации тактики вакцинопрофилактики, что имеет большое медико-социальное значение.

**В главе 6** отражены данные по распространенности сопутствующей респираторной вирусной инфекции, а также этиопатогенетическому значению выделенных в носоглотке вирусных патогенов при внебольничной пневмонии. Обращает внимание новый подход, примененный диссертантом, к оценке этиологической роли респираторных вирусов, а именно анализ количества вирусных ДНК/РНК в динамике инфекционного процесса. Подтверждением участия вируса в генезе легочной инфекции считали не менее чем двукратное снижение вирусной нагрузки в отделяемом из носоглотки. Данный подход, без сомнения, является перспективным и требует дальнейших исследований по уточнению длительности вирусывыделения, особенностям динамики вирусной нагрузки в зависимости от варианта инфекции – инфекционной болезни или бессимптомного носительства. Впервые установлено, что выделение в носоглотке респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа 3 типа при пневмонии имеет особое клиническое значение, поскольку достоверно повышает шансы течения первично вирусной пневмонии (в 14 и 7 раз, соответственно). Также доказано, что при детекции респираторно-синцитиального вируса и риновируса у детей с пневмонией значимо повышается вероятность развития вторичной бактериальной инфекции, что может быть использовано при определении тактики ведения.

Преимуществом исследования является применение строгих критериев для определения атипичной бактериальной этиологии пневмонии с минимизацией риска



ложноположительного результата. Известно, что специфическая диагностика атипичных инфекций, особенно респираторного хламидиоза, затруднена в связи с недостаточной информативностью имеющихся тест-систем. Применение данного подхода позволило сделать вывод об ограниченном значении атипичных бактерий в этиологической структуре внебольничной пневмонии как у детей в целом (7,7%), так и у детей старшего школьного возраста (21,1%), что подтверждает целесообразность использования в качестве стартовых антибактериальных препаратов аминопенициллинов, а не макролидов.

В ходе комплексного анализа клинико-лабораторных, инструментальных, микробиологических данных установлена этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей. Впервые в отечественной литературе в общей структуре этиопатогенов внебольничной пневмонии убедительно продемонстрирована существенная доля респираторных вирусов (не менее 25% с вероятностью 95%), из которых лидировали респираторно-синцитиальный (18%), вирус парагриппа 3 типа (4%) и бокавирусы (3%). Установлены возрастные особенности этиологической структуры пневмонии у детей, в том числе значимое снижение распространенности вирусной пневмонии и возрастание частоты типичных и атипичных бактериальных пневмоний с возрастом. Представляют интерес сделанные выводы по распространенности пневмококковой пневмонии, которая оставалась относительно постоянной независимо от возраста.

**В обсуждении** обобщены основные результаты научного исследования, подведены его итоги, отражающие достижение цели и решение поставленных задач. Также автор достаточно подробно проанализировал полученные в исследовании результаты в аспекте современных литературных данных и предложил для них возможные научно-обоснованные объяснения.

В результате проведенной работы автор сформулировал 5 выводов, соответствующих цели и задачам исследования, а также 3 практических рекомендации, имеющих четкую практическую направленность.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, написан логично и грамотно.

### **Замечания и вопросы по содержанию работы**

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Общая оценка диссертационной работы Козырева Евгения Александровича положительная. Хочется отметить комплексный подход к изучению проблемы внебольничной пневмонии у детей с применением доступных в клинической практике методов исследования, а также

интерпретацию полученных данных в соответствии с принципами доказательной медицины, что, несомненно, повышает практическую ценность работы.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования диссертации:

1. Вы установили отсутствие влияния пневмококковой вакцинации на частоту выделения пневмококка в носоглотке и вероятность развития пневмококковой пневмонии. Как вы можете объяснить данное наблюдение, которое противоречит результатам большинства исследований по эффективности пневмококковых конъюгированных вакцин на популяционном уровне?

2. В работе убедительно показана существенная доля вирусных пневмоний, особенно у детей младше 5 лет. Существуют ли в настоящее время практические подходы, позволяющие избежать рутинной антибактериальной терапии во всех случаях заболевания с рентгенологически подтвержденной инфильтрацией легочной ткани?

3. Сколько пациентов из 130 не получали антибактериальной терапии?

Следует подчеркнуть, что заданные вопросы не умаляют значение результатов диссертации, но свидетельствуют о ее высокой практической значимости и перспективности дальнейшей разработки данной темы.

### **Заключение**

Диссертация Козырева Евгения Александровича на тему «Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Бабаченко Ирины Владимировны, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача ранней этиологической диагностики внебольничной пневмонии у детей, в том числе разработаны и обоснованы подходы к интерпретации клинико-anamnestических данных, результатов общеклинического лабораторного и микробиологического обследования, что имеет существенное научно-практическое значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа Козырева Евгения Александровича полностью соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 «О порядке

присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») в действующих редакциях, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Козырев Евгений Александрович достоин присуждения искомой степени по специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни.

На обработку и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных согласна.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, заведующий отделением респираторных вирусных инфекций у детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ольга Ивановна Афанасьева

Дата: 07.12.2023

Подпись д.м.н. О. И. Афанасьевой  
«УДОСТОВЕРЯЮ»



Антонова С.Б.  
2023г.

Дата: 07.12.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес организации: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17; телефон: +7 (812) 499-15-00; адрес электронной почты: olga-afanaseva57@mail.ru; сайт организации: <https://www.influenza.spb.ru/>