

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Светланы Петровны Кокоревой о диссертационной работе Евгения Александровича Козырева «Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей», представленной в диссертационный совет 21.2.050.02 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.22. – Инфекционные болезни

Актуальность темы

Диссертационная работа Евгения Александровича Козырева посвящена изучению внебольничных пневмоний у детей, которые на протяжении многих лет занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной заболеваемости и смертности. В проведенном исследовании диссертант рассматривает проблему внебольничной пневмонии с различных сторон, анализируя анамнестические, клинические, лабораторные особенности пневмонии в зависимости от возрастного фактора, степени тяжести и этиологии легочной инфекции; это позволило предложить ряд практических подходов к обследованию детей с подозрением на внебольничную пневмонию для оптимизации тактики ведения.

Актуальность вопроса внебольничных пневмоний не вызывает сомнения, особенно в настоящее время, когда во многих регионах России и за рубежом отмечается явный подъем заболеваемости пневмониями. На их долю ежегодно приходится более 138 млн новых случаев заболевания и почти 1 млн летальных исходов, наблюдающихся преимущественно у детей младше 5 лет. До настоящего времени сохраняются стабильно не снижающиеся показатели заболеваемости и смертности от внебольничных пневмоний, что связано с рядом факторов: высокая частота респираторных инфекций у детей; рост числа отказов от вакцинации против управляемых инфекций, в том числе против гриппа, пневмококковой и гемофильной инфекций; отсутствие средств специфической этиотропной терапии против большинства респираторных вирусов.

Убедительно показанное в последнее десятилетие возрастание доли первичных вирусных пневмоний и пневмоний, вызванных «атипичными» возбудителями, в первую очередь микоплазмами, что обуславливает необходимость изучения клинических особенностей заболевания на современном этапе и уточнения диагностической ценности различных симптомов, синдромов у детей разного возраста. Объективная интерпретация параметров общего анализа крови, уровней С-реактивного белка и прокальцитонина сыворотки при пневмониях также затруднена, поскольку данные показатели могут изменяться в широком диапазоне в зависимости от этиологического фактора, тяжести инфекционного процесса и возраста пациентов. Перспективным является комплексный подход к оценке клинико-анамнестических и лабораторных данных для ранней

диагностики пневмонии у детей, прогнозирования ее этиологии и степени тяжести на основе методов искусственного интеллекта, позволяющих с математической точностью анализировать множество переменных без риска когнитивных искажений. Один из вариантов подобных решений был предложен диссертантом в представленной работе.

Этиологическая классификация внебольничной пневмонии рекомендована Всемирной организацией здравоохранения как наиболее перспективная и клинически значимая, однако в большинстве случаев генез легочных инфекций остается неустановленным. Этому во многом способствует высокая частота бессимптомной колонизации дыхательных путей условно-патогенными бактериями и респираторными вирусами с необходимостью уточнения их этиопатогенетического значения при пневмонии. Представляет интерес изучение микробиоты верхних дыхательных путей современными молекулярно-генетическими методами с оценкой количественной характеристики различных микроорганизмов как возможной детерминанты этиологии легочной инфекции.

В качестве цели исследования автор определил создание научно-обоснованных подходов к ранней этиологической диагностике внебольничной пневмонии у детей на основе комплексного изучения клинико-лабораторных и микробиологических особенностей для оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования соответствуют его цели, сформулированы грамотно и четко.

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

Диссертант провел всесторонний анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме внебольничной пневмонии у детей. Это позволило определить дизайн исследования, который отличается тщательным планированием объема статистических выборок, необходимого спектра микробиологического обследования и методов статистического анализа для обеспечения требуемого уровня значимости.

Автором проведено клиническое наблюдение 130 детей с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией. Использование строгих критериев включения, в том числе длительность антибактериальной терапии на момент поступления не более 24 часов, и адекватный статистический анализ с применением современных методик обусловили высокую достоверность и статистическую значимость полученных результатов. Выносимые на защиту положения логически вытекают из результатов диссертационной работы и отражают ее научную и практическую значимость. Выводы сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам и главам собственных

исследований диссертации. Практические рекомендации конкретные, отражают разработанные подходы к ранней этиологической диагностике внебольничной пневмонии у детей с целью оптимизации тактики лечения.

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

В диссертационном исследовании убедительно показано, что в большинстве случаев внебольничная пневмония у детей протекает в структуре острой респираторной инфекции, сопровождаясь типичными синдромами инфекционных заболеваний.

Автором установлены особенности клинической картины при внебольничной пневмонии у детей на современном этапе, в том числе проанализирована диагностическая ценность отдельных симптомов в выявлении пневмонии, прогнозировании ее тяжести и этиологии.

Изучены закономерности динамики тромбоцитарных показателей в зависимости от этиологии внебольничной пневмонии у детей, что доказывает специфическую иммунную роль тромбоцитов и обосновывает необходимость дальнейших фундаментальных исследований их функциональной активности при инфекциях нижних дыхательных путей.

Получены новые данные по серотиповому разнообразию *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с внебольничной пневмонией, а также проанализирован охват выделенных штаммов современными конъюгированными вакцинами.

Впервые исследована динамика концентрации респираторных вирусов в носоглотке, что позволило уточнить их этиологическую роль при внебольничной пневмонии.

На основании комплексного анализа клинико-лабораторных, инструментальных и микробиологических данных доказано, что у детей младше 5 лет в этиологической структуре внебольничной пневмонии преобладают респираторные вирусы, из которых доминирует респираторно-синцитиальный вирус; у детей старше 5 лет преобладают бактериальные пневмонии, в том числе ассоциированные с *M. pneumoniae* – у пациентов старшего школьного возраста.

Впервые с использованием современного метода логистической регрессии разработана математическая модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей, применение которой доступно на любом этапе оказания медицинской помощи.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования

Значение полученных диссертантом данных для науки и практической медицины не вызывает сомнений. В работе определены клиничко-лабораторные предикторы этиологии и тяжести внебольничной пневмонии у детей на современном этапе, что дает возможность в ранние сроки оптимизировать диагностические и терапевтические подходы.

Результаты диссертационного исследования дополняют современные представления об этиологической структуре внебольничной пневмонии у детей, где определяющим является возрастной фактор, что обосновывает необходимость пересмотра принципов этиотропной терапии у детей разного возраста с перспективой научно обоснованного отказа от применяющейся в настоящее время рутинной антибактериальной терапии всем пациентам с наличием инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.

Автором убедительно показана возможность исследования микробиоты носоглотки современными молекулярно-генетическими методами с целью этиологической верификации внебольничной пневмонии. Доказано, что при проведении подобного анализа принципиальным является оценка этиопатогенетического значения выделенных патогенов вследствие высокой степени колонизации верхних дыхательных путей условно-патогенными микроорганизмами. Обоснована целесообразность применения мультиплексной количественной ПЦР на панель респираторных патогенов у детей с пневмонией, а также предложены подходы к интерпретации полученных результатов в аспекте этиологической верификации инфекционного процесса.

Установлен субоптимальный охват конъюгированными пневмококковыми вакцинами циркулирующих изолятов пневмококка, что обосновывает необходимость коррекции состава используемых вакцин. На основании полученных результатов сделано научно-обоснованное предположение, что наиболее рациональной стратегией вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции является не увеличение «валентности» вакцины, а создание новых вакцин с учетом регионального серотипового пейзажа возбудителя.

Реализация и апробация результатов исследования

В 14 печатных работах (из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 8 тезисов в материалах научно-практических конференций и

конгрессов, 1 патент на изобретение), опубликованных по теме диссертации, содержатся все основные положения данной работы.

Материалы диссертации представлены на 8 важных научно-практических мероприятиях в период с 2021 г. по 2023 г.

Результаты исследования внедрены в практическую работу Клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» ФМБА России (197022, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, дом 9), в постдипломное обучение врачей-инфекционистов на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, дом 2), используются в работе 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).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 17 таблиц и 18 рисунков. Список литературы состоит из 140 источников (40 отечественных, 100 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы научной работы, сформулированы цели и задачи, указана научная новизна и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автор провел детальный анализ современных литературных источников, посвященных различным аспектам внебольничных пневмоний у детей разного возраста. В структурированной форме рассмотрены современные данные об эпидемиологии, клинической картине и особенностям физикального обследования при внебольничной пневмонии у детей. Приведены результаты работ отечественных и зарубежных исследователей, касающиеся лабораторной диагностики внебольничной пневмонии у детей с акцентом на диагностическую ценность гематологического метода в выявлении заболевания и дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных пневмоний. Подробно проанализирована проблема этиологической структуры внебольничной пневмонии у детей разного возраста, в том числе показано изменение представлений об этиологии пневмонии в течение времени на фоне успехов иммунопрофилактики и

развития молекулярно-генетических методов диагностики. Обзор литературы написан грамотно, хорошим литературным языком.

В главе 2 описан дизайн научного исследования. Дана характеристика пациентов группы исследования, приведены критерии включения и исключения. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Обращает внимание применение в работе как классических методов обследования, так и разнообразных современных методов микробиологической диагностики, что позволило комплексно подойти к решению поставленных задач. Подробно описана статистическая обработка результатов исследования, которая отличается грамотным использованием различных методик медико-статистического анализа с применением современных пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics. Количество включенных в исследование больных является достаточным для проведения качественного статистического анализа и обоснования сделанных выводов.

В главе 3 приведена клинико-лабораторная характеристика пневмонии, которую диссертант рассмотрел в различных аспектах – в зависимости от возраста детей, тяжести и этиологической группы пневмонии. Автор детально проанализировал анамнестические особенности, жалобы пациентов при поступлении в стационар и результаты классического пропедевтического осмотра, что позволило определить диагностическую ценность различных симптомов при пневмонии у детей разного возраста, выявить клинические предикторы тяжелого течения заболевания и признаки, наиболее ассоциированные с вирусной или бактериальной этиологией легочной инфекции. Установлено, что кашель и фебрильная лихорадка являются облигатными симптомами пневмонии у детей, однако фенотипы и продолжительность кашля, степень повышения температуры тела и продолжительность лихорадки не коррелируют с этиологией заболевания. Сделан обоснованный вывод, что перкуссия и аускультация легких остаются надежными методами диагностики, позволяя заподозрить 81% случаев пневмонии с достаточной точностью локализации очага инфильтрации (90% и 88,1%, соответственно). При анализе лабораторных особенностей пневмонии у детей установлено, что нормальные значения показателей гемограммы, в том числе отсутствие лейкоцитоза, нейтрофилии и сдвига влево в лейкоцитарной формуле, а также нормальная концентрация С-реактивного белка сыворотки не позволяют надежно исключить течение пневмонии, особенно у детей младше 4 лет и старше 12 лет. Подробно рассмотрены особенности тромбоцитарного звена при пневмонии, что позволило выявить значимое преобладание тромбоцитоза у детей до 1 года (71%) и установить этиологические особенности динамики тромбоцитарных показателей в течение инфекционного процесса.

Глава 4 посвящена разработке способа дифференциальной диагностики вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей. Автор, используя современный метод бинарной логистической регрессии, рассмотрел внебольничную пневмонию как математическую функцию, состояние которой описывается множеством случайных переменных. В результате построена статистически значимая регрессионная модель, в которую вошли два клинических признака (возраст детей, наличие бронхообструктивного синдрома) и три лабораторных показателя (абсолютное количество нейтрофилов, относительное количество палочкоядерных нейтрофилов, ширина распределения тромбоцитов по объему). Преимуществами регрессионной модели является широкая доступность и простота оценки предложенной комбинации показателей, что позволяет в ранние сроки проводить дифференциальную диагностику вирусной и типичной бактериальной пневмонии у детей с целью оптимизации терапевтической тактики

В главе 5 представлены результаты бактериологического и молекулярно-генетического исследования назофарингеальных мазков на наличие *S. pneumoniae*.

Установлена достаточно высокая распространенность колонизации носоглотки пневмококком (35,4%) и ее зависимость от возрастного фактора: наибольшая частота – у детей 4–6 лет (44,2%), наименьшая – у детей старше 12 лет (9,1%). Выявлено, что патогенетическое значение пневмококка в носоглотке при пневмонии у детей (его участие в генезе легочной инфекции или бессимптомное носительство) взаимосвязано с количеством ДНК возбудителя в носоглотке, определенным в ПЦР-РВ. Также установлено формирование респираторного дисбиоза с избыточным бактериальным ростом пневмококка в верхних дыхательных путях при пневмонии любой, в том числе вирусной, этиологии. Для дифференциации этиопатогенетического значения *S. pneumoniae* в носоглотке определено оптимальное значение порогового цикла $Ct \leq 27,6$, при котором прогнозируется пневмококковая этиология пневмонии с положительной прогностической ценностью 72,8%, отрицательной прогностической ценностью 73,4%.

Несомненным преимуществом исследования являлось проведение капсульного ПЦР-типирования выделенных изолятов *S. pneumoniae*, которое относится к эталонным методам определения его серотиповой принадлежности. Автор проанализировал разнообразие выделенных серотипов пневмококка в зависимости от состава имеющихся конъюгированных пневмококковых вакцин, а также в зависимости от этиопатогенетического значения возбудителя. Установлено, что как в структуре назофарингеального носительства *S. pneumoniae*, так и при пневмококковой этиологии пневмонии преобладают три серотипа – «3», 19F и 11AD. Важное медико-социальное значение имеет выявленный низкий охват серотипов пневмококка используемой в

России 13-валентной пневмококковой вакциной: 39,6% – при бессимптомном носительстве патогена, 57,2% – в когорте пневмококковой пневмонии.

В главе 6 приведена характеристика выделенных в носоглотке респираторных вирусов, атипичных бактерий, результаты бактериологического и молекулярно-генетического исследования крови, а также представлена этиологическая структура внебольничной пневмонии у детей разного возраста как логический итог всего диссертационного исследования.

В структуре выделенных вирусных патогенов наиболее распространенным являлся респираторно-синцитиальный вирус (24,6%), детекция которого достоверно преобладала при вирусных (64,3%) по сравнению типичными бактериальными пневмониями (11,4%). Убедительно показано, что детекция респираторно-синцитиального вируса и вируса парагриппа 3 типа коррелирует с вирусной этиологией пневмонии; при этом выделение респираторно-синцитиального вируса и риновируса достоверно повышало шансы развития вторичной бактериальной респираторной инфекции, что имеет важное клиническое значение.

Преимуществом проведенного исследования явилось впервые проведенное пилотное исследование мазков из носоглотки на панель респираторных вирусов в период реконвалесценции у 33% детей. Это позволило получить новые данные по динамике концентрации ДНК/РНК вирусных агентов в ходе инфекционного процесса, уточнить этиопатогенетическое значение респираторных вирусов при пневмонии, особенно в случаях сочетанной детекции двух и более патогенов, а также выявить относительно высокую частоту внутрибольничного инфицирования риновирусами в ходе госпитализации (23,3%).

Комплексный анализ клиничко-anamнестических, гематологических, рентгенологических, микробиологических данных позволил рассмотреть этиологическую структуру внебольничной пневмонии у детей. Выявлено, что лидирующими этиологическими факторами пневмонии в исследуемый период в регионе у детей до 5 лет являлись респираторные вирусы (44,6%), у детей старше 5 лет – типичные бактериальные патогены (46–53%), в том числе *M. pneumoniae* у детей старше 10 лет (15,8%). Респираторно-синцитиальный вирус является основным возбудителем вирусных пневмоний независимо от возраста. Этиологическая роль пневмококка в генезе типичных бактериальных пневмоний снижается с возрастом пациентов, однако распространенность пневмококковой пневмонии в общей структуре внебольничных пневмоний является относительно постоянной (12,3%). Полученные автором данные об этиологии внебольничной пневмонии на современном этапе имеют большое медико-социальное

значение, поскольку обосновывают необходимость оптимизации протоколов этиотропной терапии заболевания у детей разного возраста.

В обсуждении результатов диссертант интерпретирует данные проведенного исследования и в контексте имеющихся литературных сведений логически обосновывает установленные закономерности, отмечает впервые выявленные особенности, тем самым создавая предпосылки к формулированию выводов, практических рекомендаций и научной новизны.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний в процессе рецензирования не возникло. Несомненным украшением работы является то, что в исследовании автор уделил внимание не только результатам современных высокотехнологичных методов диагностики инфекционных заболеваний, но и провел детальный анализ педиатрических аспектов – особенности ранних этапов онтогенеза с оценкой физического развития детей, данные классического физикального обследования, что позволило сформировать целостное представление о проблеме внебольничной пневмонии у детей и повысило практическую значимость работы.

Изучение работы вызвало ряд дискуссионных и уточняющих вопросов.

1. В двух главах своего исследования Вы анализируете плотность колонизации носоглотки респираторными патогенами на основании данных бактериологических посевов и результатов ПЦР в реальном времени. Используется ли термин «плотность колонизации» в научной литературе и клинической практике? Какой метод является «эталонным» для оценки плотности колонизации?

2. В обсуждении при анализе этиологической структуры пневмонии у детей автор делает вывод о целесообразности использования амоксициллина в противоположность макролидам в качестве препарата выбора при внебольничной пневмонии. Оценивалась ли вами чувствительность к антибиотикам выделенных бактериальных патогенов?

Заданные вопросы не умаляют значение результатов диссертации, а лишь подчеркивают интерес к работе.

Заключение:

Диссертация Евгения Александровича Козырева «Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ирины Владимировны Бабаченко, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, а именно разработаны научно-обоснованные подходы к ранней этиологической

диагностике внебольничной пневмонии у детей на основании комплексного анализа клинико-лабораторных и микробиологических данных.

Работу можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное медицинское и социально-экономическое значение для инфектологии.

Диссертация 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 диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

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

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Светлана Петровна Кокорева

Дата: 4.12.2023

Подпись д.м.н., доцента С. П. Кокоревой
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ




Сергей Иванович Скорин

Дата: 4.12.2023

Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес организации: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10; телефон: +7(473)253-00-05; адрес электронной почты: spkokoreva@vrngmu.ru; сайт организации: <https://vrngmu.ru/>