

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Усенко Дениса Валериевича на диссертационную работу Поздняка Валерия Александровича «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационной работы

Пандемия COVID-19 и ее последствия продолжают оказывать влияние на большинство сфер жизни уже на протяжении четырех лет. В 2023 году в мире зафиксировано 122 млн случаев подтвержденного COVID-19, из них более 1,9 млн пришлось на Российскую Федерацию, при этом доля детей составляет 16-20%. На протяжении последних лет происходила смена доминирующих геновариантов вируса, наблюдалась трансформация клинической картины заболевания. Многообразие клинических вариантов течения COVID-19 затрудняет дифференциальную диагностику с другими инфекционными заболеваниями, а также маршрутизацию, тактику обследования и лечения больных, особенно на этапе стационарного лечения. На сегодняшний день одним из вариантов течения COVID-19 является поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющиеся диарейным синдромом, клинически схожим с классическими острыми кишечными инфекциями (ОКИ). Несмотря на доминирующее вовлечение в патологический процесс респираторного тракта, при COVID-19 у детей часто регистрируются и симптомы поражения пищеварительного тракта. В связи с этим представляет научно-практический интерес описание клинических форм поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 в детской популяции, патогенетические механизмы развития которого до настоящего времени не до конца изучены. Кроме того, учитывая значительную распространенность среди детей раннего возраста ОКИ, в первую очередь, вирусной этиологии,

актуальным является вопрос их дифференциальной диагностики с COVID-19, протекающего с диарейным синдромом.

Обозначенная автором цель исследования - оптимизация диагностики и подходов к лечению детей, больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, несомненно, является актуальной. Для достижения поставленной цели были сформулированы 5 задач, которые были успешно решены в процессе работы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Выбор цели исследования обосновывается актуальностью проблемы. Задачи, раскрывающие цель работы, сформулированы четко, применяемые методы полностью адекватны поставленным задачам, обладают достаточной информативностью и надежностью. Изложенные результаты позволяют говорить о высоком методическом уровне работы и достоверности представленных в диссертации данных.

Объем фактического материала, использованный автором, является достаточным, отвечает поставленным задачам и сформулированным выводам. Необходимо отметить обоснованность статистическими методами размера выборки для проведения каждого этапа исследования, а также грамотное использование методик проведения исследований. Автором проанализирован значительный объем первичной документации, для решения каждой отдельной задачи применялся наиболее подходящий дизайн исследования. В рамках данной работы было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 224 пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями; ретроспективно проведен анализ клиничко-лабораторных особенностей 168 детей с ОКИ вирусной и бактериальной этиологии. В рамках оценки работоспособности математических моделей прогнозирования COVID-19 у пациентов с гастроэнтеритом/энтероколитом дополнительно в 2023-2024 гг. диссертантом осуществлялось наблюдение 120 пациентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации базируются на репрезентативном объеме выборочной совокупности, что позволило автору получить достоверные и объективные результаты. Для решения поставленных задач автор использовал общеклинические, биохимические, бактериологические, молекулярно-генетические, др. методы исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, StatTech v. 3.1.10.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы, комплексным подходом к исследованию проблемы, широким обсуждением результатов на Всероссийских и региональных научно-практических конференциях.

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

Научная новизна работы заключается в том, что диссертантом впервые дано подробное описание типичной симптоматики гастроинтестинальных вариантов COVID-19 у детей, выделены основные диагностические признаки COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, показаны возможные патогенетические механизмы формирования диарейного синдрома при данной патологии.

Выделенные диагностические признаки COVID-19 с поражением ЖКТ позволили автору разработать и внедрить в клиническую практику клинические калькуляторы, позволяющие с высокой точностью дифференцировать SARS-CoV-2-ассоциированные поражения ЖКТ с иными инфекционными диареями.

Автором впервые проведен сравнительный анализ нарушения кишечного микробиоценоза у детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями

и пациентов с вирусными ОКИ. Полученные данные легли в основу практических рекомендаций по оптимизации тактики терапии больных.

В ходе исследования установлено, что феномен выделения РНК SARS-CoV-2 непродолжителен и не имеет большого эпидемиологического значения. В свою очередь, выявлено, что симптомы пост-острого периода COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями в детском возрасте могут широко варьировать, однако их продолжительность не превышает одного месяца.

Полученные данные в отношении механизмов формирования диарейного синдрома при COVID-19 открывают перспективы дальнейших более детальных исследований в этом направлении, имеют большое значение для совершенствования диагностического алгоритма COVID-19 у детей с клиникой поражения ЖКТ и оптимизации тактики ведения данных пациентов.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Практическая значимость представленной работы не вызывает сомнений. Полученные данные позволили установить, что все остро развившиеся диареи, включая случаи дистальных колитов, сопровождающиеся лихорадкой и катарально-респираторным синдромом, следует рассматривать как возможный дебют SARS-CoV-2-инфекции.

Для проведения дифференциальной диагностики между COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями и классическими ОКИ, рекомендовано использовать разработанные онлайн-калькуляторы, в основе которых лежат прогностические модели, учитывающие основные дифференциально-диагностические клинические и лабораторные признаки.

На основе полученных данных о ведущем механизме формирования диарейного синдрома при COVID-19 и клинического наблюдения детей с инфекцией SARS-CoV-2, сформулированы рекомендации о необходимости включения в комплексную терапию диеты с ограничением углеводов и лакто- и бифидосодержащих пробиотических препаратов.

Результаты диссертационной работы Поздняка В.А. внедрены в практическую работу ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, приемно-диагностического отделения ГАУЗ «Детской республиканской клинической больницы» МЗ РТ, детской поликлиники №3 «Азино» ГАУЗ «ДРКБ» МЗ РТ, в образовательный процесс кафедр детских инфекций, пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По диссертационной работе опубликовано 11 из них 5 - в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 - в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. По результатам проведенного исследования получены свидетельства государственной регистрации 2-х программ для ЭВМ и 1-й базы данных. Основные положения и результаты проведенной работы были представлены в виде научных докладов на региональных, всероссийских конференциях и конгрессах. Количество опубликованных автором работ по теме диссертационного исследования, обсуждение результатов на научных конгрессах подтверждают правомерность и обоснованность представленных положений и выводов.

Структура и оформления диссертации

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, включающей 6 подглав; заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Работа изложена на 175 страницах машинописного текста.

Список литературы включает 279 источника, из них – 231 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 15 рисунками.

В разделе «Введение» обоснована актуальность диссертационного исследования, отражена степень разработанности темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, материалы и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту; отражены степень достоверности и апробации работы, личный вклад автора, внедрение результатов исследования.

В обзоре литературы (глава 1) Поздняк В.А. использовал обширный материал отечественный и зарубежных источников, позволяющий дать оценку современному состоянию проблемы. В рамках данного раздела автором приведены современные сведения о распространенности COVID-19 с поражением желудочно-кишечного тракта, приведены гипотезы формирования кишечного синдрома при коронавирусной инфекции, данные о различных клинических проявлениях гастроинтестинального варианта COVID-19, особенностях результатов лабораторного обследования, динамике экскреции РНК SARS-CoV-2 в образцах стула.

Во второй главе отражены материалы и методы научного исследования. Работа основана на общенаучных системных принципах исследования. В данном разделе представлен дизайн исследования; дана подробная характеристика групп пациентов, указаны критерии включения и невключения. В работе автором применялся комплекс современных методов исследования (клинический, бактериологический, молекулярно-генетический, иммуноферментный др.), дополнительно, для уточнения механизма формирования диарейного синдрома, применялись методы определения остаточной осмолярности стула, суммарного количества углеводов в кале, рН стула, качественное определение фекального кальпротектина. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

Третья глава подразделена автором на шесть подглав, в каждой из которых представлен один из разделов результатов собственных исследований. В данной главе диссертантом представлены основные характеристики поражения ЖКТ при COVID-19 у детей. Автором установлено, что в 45,5% случаев COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционный стационар, протекает с поражением желудочно-кишечного. При этом, 11,4% детей с COVID-19, сопровождающимся диарейным синдромом, демонстрируют клиническую картину острой кишечной инфекции без катарально-респираторного синдрома - «изолированный гастроинтестинальный вариант» COVID-19. Для детей раннего возраста были характерны более выраженные проявления синдрома диареи и избыточного газообразования, в то же время у 40-63% детей старших возрастных групп поражение ЖКТ при COVID-19 проявлялось исключительно рвотой на фоне кетоацидоза.

Далее автором представлены результаты сравнительного исследования между COVID-19, протекающего с поражением желудочно-кишечного тракта и другими вирусными диареями (рота-/норовирусными инфекциями), а также между COVID-19 и бактериальными ОКИ, протекающих с поражением нижних отделов ЖКТ. По результатам проведенных исследований были разработаны две прогностические модели для определения вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита и энтероколита. На основании полученных данных, для удобства использования в практическом здравоохранении, диссертантом были разработаны «Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого гастроэнтерита» и «Калькулятор оценки вероятности COVID-19 у детей с клиническими проявлениями острого энтероколита». Применение данных инструментов позволяет оптимизировать работу приемно-диагностического отделения инфекционного стационара.

Изучение механизмов формирования диарейного синдрома при COVID-19 показало, что диарея при коронавирусной инфекции, в большинстве случаев (у 85%), является осмотической, но более чем у трети пациентов (37,5%) имеются клинико-лабораторные признаки инвазивной диареи. Полученные результаты позволяют предполагать целесообразность включения в комплексную терапию низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов. Для подтверждения данной гипотезы, диссертантом проведено ретроспективное исследование, в рамках которого установлено, что добавление к стандартной схеме лечения больных COVID-19 низкоуглеводной диеты в сочетании с пробиотическими препаратами показывает свою эффективность в отношении купирования диарейного синдрома.

В разделе, посвященном изучению частоты и продолжительности выделения РНК SARS-CoV-2 в стуле детей, больных COVID-19 было показано, что 60% детей с клиникой поражения пищеварительного тракта на фоне COVID-19 выделяли РНК вируса из кишечника с фекалиями в первые дни заболевания, уже к концу первой недели от начала болезни доля таких пациентов сократилась до 12,5%, а через две недели – до нуля. Долгосрочных клинических последствий, ассоциированных с выделением РНК SARS-CoV-2, выявлено не было.

В главе «Заключение» обращает внимание логический подход к представлению и анализу полученных результатов исследования в сопоставлении с данными научной литературы.

Выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, соответствуют поставленным задачам, подтверждают основные положения, выносимые на защиту, имеют научную новизну и практическую значимость.

Автореферат оформлен в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает содержание диссертации.

В целом работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. Все вышеизложенное подтверждает научно-практическую значимость рецензируемого исследования.

Замечания

Принципиальных замечания по представленной диссертационной работе не имею.

В качестве дискуссии хотелось бы уточнить несколько вопросов:

1. Каков предполагаемый генез синдрома рвоты у детей, больных COVID-19?

2. С чем связана высокая (до 72%) частота регистрации биохимического синдрома цитолиза среди детей с COVID-19 сопровождающей гастроинтестинальными нарушениям, и требует ли это коррекции тактики ведения больных?

3. Учитывали ли роль *Clostridioides difficile* в генезе колитного синдрома у больных COVID-19 детей?

Заключение

Диссертационная работа Поздняка Валерия Александровича «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Халиуллиной Светланы Викторовны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации диагностики и подходов к лечению детей с COVID-19 и гастроинтестинальными проявлениями, имеющей важное значение для инфекционной службы. Работа соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 62 от 25.01.2024 г.),

предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

заведующий образовательным центром,
ведущий научный сотрудник
клинического отдела
инфекционной патологии ФБУН
ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
доктор медицинских наук,
доцент

Денис Валериевич Усенко

«03» июня 2024 г.

Усенко Денис Валериевич
доктор медицинских наук, (14.01.09), доцент
Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Адрес: 111123, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.
Телефон: +7(495)672-10-69; факс: +7(495)672-10-69;
Адрес электронной почты: crie@psr.ru
официальный сайт: <https://www.crie.ru/>
электронный адрес оппонента: dusenko@rambler.ru

Подпись доцента Д.В. Усенко заверяю

«03» июня 2024 г.

Ученый секретарь Федерального
бюджетного учреждения науки
«Центральный научно-исследовательский
институт эпидемиологии» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
кандидат медицинских наук



Никитина Татьяна Станиславовна