

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Павелкиной Веры Федоровны 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

COVID-19 на протяжении последних лет остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения. По данным официальной статистики, заболеваемость COVID-19 в годы пандемии составила в среднем 8300 случаев на 100 тыс. населения, а суммарный экономический ущерб Российской Федерации от этой нозологии, только в 2022 году, превысил 1 600 миллиардов (или – 1,6 триллионов) рублей. Заболеваемость среди детского населения несколько ниже (6243,98 на 100 тыс. населения), но по сравнению с 2021 годом, она увеличилась примерно на 30%.

Эпидемиология, патогенез и основные симптомы COVID-19 на сегодняшний день хорошо описаны, однако появление новых генетических вариантов SARS-CoV-2, обуславливающее патоморфологические и клинические изменения, требует постоянного внимания специалистов и, в первую очередь, врачей клинических специальностей.

К настоящему времени известно, что патологический процесс при COVID-19 не исчерпывается только респираторными симптомами, а мишени для SARS-CoV-2 – рецепторы АПФ2, могут экспрессироваться на поверхности клеток различных тканей. К одним из часто регистрируемых «внереспираторных» проявлений Новой коронавирусной инфекции относят поражение желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, обезвоживание). Такому течению заболевания более подвержены дети. Гастроинтестинальные проявления COVID-19 у детей, по различным оценкам, колеблются от 15% до 60%, более того, установлено, что кишечный синдром у таких пациентов может регистрироваться даже в отсутствие клиники поражения

респираторного тракта. Это значимо усложняет работу врачей, требуя проведения дифференциального диагноза с другими вирусными и бактериальными поражениями кишечника.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) традиционно продолжают оставаться актуальными среди пациентов детского возраста, в структуре возбудителей ОКИ преобладают рота- и норовирусы, среди бактериальных патогенов – сальмонеллы. Клиническая симптоматика этих заболеваний в целом очень схожа как между собой, так и в сравнении с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19. В связи с этим становится очевидным, что выделение отличительных признаков диарейного синдрома при COVID-19, является необходимым условием ранней диагностики заболевания и, что особенно важно, осуществления своевременной маршрутизации пациентов.

На сегодняшний день опубликован ряд работ, исследующих патогенез формирования поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19, однако в литературе приводятся ограниченные сведения о механизмах формирования диарейного синдрома, отсутствуют систематизированные данные об особенностях клинической картины COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей, фрагментарны и данные о подходах к лечению таких пациентов.

Таким образом, на основании вышеизложенного, актуальность диссертационной работы Поздняка В.А. не вызывает сомнений.

Целью диссертационной работы явилась оптимизация диагностики и подходов к лечению детей, больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями. Для достижения поставленной цели были сформулированы пять задач, полностью решенных в ходе проведенного исследования.

Научная новизна исследования, полученных результатов

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Впервые дано подробное описание типичной клинической симптоматики

гастроинтестинальных вариантов COVID-19 с определением топики поражения и исходов на примере детей среднетяжелыми формами болезни.

Выделены основные диагностические признаки COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, позволяющие с высокой точностью дифференцировать этот вариант заболевания с классическими вирусными и бактериальными кишечными инфекциями.

На основании комплексной клинико-лабораторной оценки, показаны возможные механизмы формирования диарейного синдрома при инфицировании SARS-CoV-2. Установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза у детей с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 развиваются у 100% заболевших и всегда проявляются дефицитом индигенной флоры, а у большей части (87,5%) – избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов.

Показано, что при среднетяжелых формах COVID-19, протекающего с клиникой поражения ЖКТ, РНК SARS-CoV-2 выделяется с фекалиями у 60% детей. По результатам исследования данное явление не имело эпидемиологического значения, поскольку было непродолжительным и не приводило к внутрисемейным случаям заболевания.

Продемонстрировано, что в детском возрасте симптомы пост-острого периода COVID-19, протекающего с гастроинтестинальными проявлениями, отличаются полиморфностью, а их продолжительность не превышает в среднем одного месяца.

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

Работа выполнена на достаточном фактическом материале. Обоснованность научных положений, представленных в диссертации Поздняка В.А., обусловлена продуманным дизайном исследования, использованием современных диагностических методов, применением подходящих методов статистического анализа, позволивших автору получить

аргументированные данные, сформулировать выводы и разработать практические рекомендации. Обоснованность выводов и рекомендаций убедительно подтверждается сопоставлением полученных результатов с данными отечественного и зарубежного опыта, комплексным подходом к исследованию проблемы, успешным внедрением результатов исследования в лечебно-диагностический и учебный процессы. Изложенные в исследовании положения, выводы и рекомендации неоднократно были представлены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Полученные данные позволили доказать, что в период высокой заболеваемости COVID-19 острая инфекционная диарея может быть связана с инфицированием SARS-CoV-2, особенно, если клиника поражения ЖКТ сопровождается выраженными проявлениями катарального и респираторного синдромов. Установлено, что кишечная симптоматика при COVID-19 у детей связана, в первую очередь, с развитием осмотической диареи, что определяет необходимость назначения диеты с ограничением углеводов. Выявленные нарушения кишечного микробиоценоза являются одной из основных причин развития инвазивной диареи, наблюдаемой у 40% пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, обуславливая необходимость включения пробиотиков в состав комплексной терапии. Показано, что включение в схему лечения пациентов с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями низкоуглеводной диеты и пробиотиков уменьшает частоту эпизодов жидкого стула, снижает выраженность синдрома избыточного газообразования и сокращает сроки пребывания больных в стационаре. Полученные данные легли в основу разработки 2-х калькуляторов оценки вероятности обнаружения COVID-19 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита и энтероколита, которые можно применять на амбулаторном этапе и в приемно-диагностическом отделении инфекционного стационара.

Установлено, что выделение РНК SARS-CoV-2 из фекалий детей после перенесенной COVID-19 не оказывает влияния на здоровье переболевших детей и не представляет эпидемиологической угрозы для окружающих.

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования применяются в работе 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, включены 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 теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 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, 1-й базы данных.

Содержание диссертации, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа Поздняка Валерия Александровича построена в традиционном стиле, изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы собственных исследований, включающей 6 подглав; заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 279 источника, из них – 231 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 15 рисунками.

В разделе «Введение» диссертантом дана общая характеристика работы, обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, приведены научная новизна и практическая значимость, обозначен личный вклад автора в выполнении работы.

Автор непосредственно принимал участие на всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования: научно-информационный поиск, обследование больных, оформление первичной документации, рассмотрение клинических и лабораторных данных, статистический анализ полученной информации. Самостоятельно проведено научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных источников по рассматриваемой теме. Представлены современные данные об эпидемиологии и патогенезе COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, патогенетическая характеристика различных вариантов диарей при ОКИ, приведены актуальные сведения о клинической картине коронавирусной инфекции с поражением ЖКТ, особенностях результатов лабораторного обследования, динамики экскреции РНК вируса в образцах стула у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией.

Во второй главе диссертации подробно отражены материалы и методы, дизайн исследования, приведены критерии включения/невключения, способы расчета выборки и формирования анализируемых групп, дана краткая характеристика исследуемым группам, изложены использованные методики исследования, основные направления исследования, методы статистической обработки материала. Использованные в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые методики статистической обработки материала. Оценка диагностической значимости выбранных клинических тестов проводилась с помощью ROC-анализа.

В третьей главе, разделенной на 6 подглав, представлены результаты анализа клинико-лабораторных особенностей COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей.

В подглаве 3.1. диссертантом приведены данные о распространенности синдрома диареи при COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционный стационар, проанализированы клинические особенности течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями в детском возрасте. В рамках данного раздела на основе полученных данных выделены варианты течения COVID-19 с поражением ЖКТ («смешанный» и «изолированный гастроинтестинальный»), проведен сравнительный анализ клинических особенностей данных вариантов. Установлено, что течение COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями нередко сопровождается подъемом температуры тела до фебрильных и пиретических значений (суммарно до 71,6%). До 39,0% детей с COVID-19 с поражением ЖКТ демонстрируют признаки инвазивной диареи, из них большинство (75%) – дети раннего возраста. Выявлено, что у детей старше 7 лет COVID-19 почти в половине случаев манифестировал с кишечного синдрома, при этом полное отсутствие жалоб со стороны респираторного тракта наблюдали у 11,4% пациентов. К наиболее информативным лабораторным маркерам COVID-19, протекающего с симптомами поражения ЖКТ, отнесены: нейтрофилез и лимфопению на фоне нормальных значений общего количества лейкоцитов; повышение уровня СРБ; повышение уровня АЛТ и особенно АСТ (не более 3 норм); увеличение уровня Д-димера (у каждого пятого госпитализированного) и снижение уровня фибриногена.

Во подглаве 3.2. на основе сравнительного анализа клинических и лабораторных данных моноинфекции COVID-19 и рота-/норовирусной инфекции у пациентов детского возраста выделены наиболее информативные признаки для постановки диагноза. Установлено, что для клинической картины COVID-19 в дебюте более характерна манифестация катарально-респираторного синдрома, выраженная лихорадочная реакция с

температурой выше 39,0°C. В свою очередь, при классических вирусных диареях, в дебюте чаще преобладает синдром поражения желудочно-кишечного тракта: отмечается большее число эпизодов жидкого стула и рвоты, чаще диагностируется обезвоживание и кетоацидоз. На основе выявленных достоверных различий, методом бинарной логистической регрессии автором была разработана прогностическая модель для определения вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2 у детей с клиническими проявлениями гастроэнтерита.

В подглаве 3.3. с учетом обнаружения у ряда пациентов с моноинфекцией COVID-19 признаков дистального колита, проводился сравнительный анализ клинических и лабораторных признаков COVID-19 с поражением нижних отделов ЖКТ и бактериальных ОКИ. Установлены ключевые дифференциально-диагностические признаки COVID-19 с поражением нижних отделов ЖКТ, к которым относятся: менее выраженные лихорадка и проявления диарейного синдрома, существенно большая частота регистрации респираторного синдрома. С учетом выявленных достоверных различий была разработана прогностическая модель для определения вероятности COVID-19 у детей с клинической картиной дистального колита.

В подглаве 3.4. изложены результаты исследования возможных патогенетических механизмов развития диареи при COVID-19. Показано, что ведущим в патогенезе диареи, вызванной SARS-CoV-2, следует считать осмотический механизм, при этом у 37,5% выявлены лабораторные признаки экссудативной диареи – статистически значимо больше чем в группе вирусных диарей. Вместе с тем, исследовался характер нарушения микробиоценоза кишечника, как потенциальной причины развития клинической картины инвазивной диареи. Установлено, что у всех пациентов наблюдаются те или иные нарушения индигенной микрофлоры кишечника, а у 87,5% выявляется избыточный рост условно-патогенных бактерий.

В подглаве 3.5. приводится оценка эффективности включения низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов в схему лечения

больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, опираясь на полученные результаты о ведущем механизме формирования диареи и вариантах нарушения микробиоценоза. Установлено, что коррекция диеты и добавление препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии (в т.ч. штаммы *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*), снижают кратность эпизодов стула к моменту выписки, уменьшают долю детей с избыточным газообразованием и сокращают сроки пребывания больных в стационаре в среднем на 12 часов.

В подглаве 3.6. приведены результаты исследования экскреции РНК SARS-CoV-2 в динамике, клинические и эпидемиологические последствия этого феномена. В рамках исследования не обнаружено данных о выявлении семейных случаев заболевания COVID-19 в течение месяца после выписки ребенка из стационара. Симптомы после перенесенного COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями отличались полиморфностью, при этом их продолжительность не превышала 1 месяца.

В разделе «Заключение» проведено обобщение результатов исследования. В изложении имеет место четкость и логический подход к представлению и анализу полученных данных.

Таким образом, результаты и выводы диссертационной работы Поздняка В.А. представляют значительный интерес для врачей-инфекционистов и педиатров как в амбулаторном, так и в стационарном звеньях. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в научном и образовательном процессах, в клинической работе инфекционных больниц, детских поликлиник и стационаров.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает суть проведенного исследования, выводы и практические

рекомендации. Форма изложения соответствует предъявляемым требованиям.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Поздняка В.А. «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19» нет. Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают ее значимости и не влияют на общее положительное впечатление о работе.

В порядке дискуссии прошу диссертанта ответить на следующие вопросы:

1. В чем заключаются причины возникновения кишечного синдрома при COVID-19? Как Вы можете объяснить появление осмотической и инвазивной диареи у детей с инфекцией SARS-CoV-2?

2. Вами предложены калькуляторы оценки вероятности COVID-19 у детей с клинической картиной поражения ЖКТ, однако насколько нуждается практическое здравоохранение в данном инструменте, с учетом широкого применения специфической диагностики инфекции SARS-CoV-2, в том числе экспресс-тестов ИХА?

Заключение

Диссертация Поздняка Валерия Александровича «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента С.В. Халиуллиной, по своей актуальности, научно-методическому уровню, новизне и значимости полученных результатов является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – оптимизации диагностики и подходов к лечению COVID-19 у детей, протекающего с клиникой поражения желудочно-кишечного тракта, что имеет важное значение для инфекционистов и педиатров. Работа является актуальной,

практическое и научное ее значение не вызывают сомнений. Основные результаты исследования внедрены в практику.

Работа полностью соответствует требованиям (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 кафедрой инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор  Вера Федоровна Павелкина

«22» мая 2024 г.

Павелкина Вера Федоровна,
доктор медицинских наук (14.01.09), профессор
Медицинский институт Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес организации: 430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68, Телефон: +7 (8342) 243732; 472913; факс: +7 (8342) 472913; E mail: mrsu@mrsu.ru; официальный сайт: <https://www.mrsu.ru>
электронный адрес оппонента: pavelkina@rambler.ru

