

ФМБА РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней
Федерального
медико-биологического агентства»
(ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России)
адрес: 197022, Санкт-Петербург
ул. Профессора Попова, д.9
тел. (812) 234-60-04 факс (812) 234-9691
e-mail: niidi@niidi.ru; nii_detinf@fmbamail.ru
ОКПО 01966495, ОГРН 1037828009548
ИНН/КПП 7813045265 / 781301001

29.05.2024 № 01-22/792

УТВЕРЖДАЮ
И.о. директора
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней»
Федерального медико-биологического
агентства
Член-корреспондент РАН профессор
доктор медицинских наук



К.В. Жданов

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Поздняка Валерия Александровича
«Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполняемой работы

COVID-19 не теряет своей актуальности, несмотря на официальное объявление ВОЗ об окончании пандемии. Высокая распространенность заболевания на разных территориях, в разных возрастных группах, особенности самого вируса, отличного от известных ранее возбудителей острых респираторных инфекций, сложность патогенеза, многообразие клинической симптоматики и серьезный, в ряде случаев, прогноз, обуславливают высокий научно-практический интерес к этой проблеме.

Помимо хорошо изученных и описанных вариантов заболевания с поражением респираторного тракта, с самого начала распространения SARS-CoV-2 в человеческой популяции регистрировали случаи COVID-19 с развитием гастроинтестинальных симптомов. Чаще подобные клинические проявления инфекции наблюдали у детей.

На сегодняшний день доля пациентов с поражением ЖКТ при COVID-19 оценивается в диапазоне 20-80%. Столь широкий разброс связан с особенностями циркулирующего на момент проведения исследования штамма, возрастными

характеристиками пациентов, наличием сопутствующей патологии, особенностей лечения и пр.

Описан целый ряд наблюдений, при которых инфицирование SARS-CoV-2 проявлялось клиникой поражения дистальных отделов кишечника, что, в принципе, нехарактерно для диарей вирусной этиологии. Более того, нередко признаки поражения ЖКТ предшествовали катарально-респираторному синдрому или развивались вовсе без него, полностью имитируя развернутую симптоматику классической острой кишечной инфекции.

Таким образом, в условиях широкой распространенности гастроинтестинальных вариантов COVID-19, особую актуальность приобретают вопросы дифференциальной диагностики, в первую очередь, с ОКИ иной этиологии, позволяющей минимизировать риски распространения инфекции и своевременно решить вопрос маршрутизации пациента. Актуальным остается исследование клинических особенностей поражения ЖКТ у пациентов с COVID-19, оптимизация диагностических и лечебных подходов у данной группы больных. Несмотря на высокую частоту регистрации таких форм COVID-19 среди пациентов детского возраста, публикаций на эту тему немного, а представленные в них данные зачастую носят разнонаправленный характер. В связи с этим, актуальность и своевременность диссертационного исследования Поздняка В.А. «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19» не вызывает сомнений.

Сформулированные в диссертации цель и задачи, а также полученные результаты своевременны и в полной мере соответствуют научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В ходе проведенного исследования выделены два основных варианта течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями у детей: «смешанный», при котором наблюдается сочетание катарально-респираторного и кишечного синдромов и «изолированный гастроинтестинальный вариант», который наблюдали примерно у каждого десятого пациента.

Определены ключевые диагностические признаки COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, позволяющие дифференцировать данное заболевания с острыми кишечными инфекциями вирусной и бактериальной этиологии.

Установлены ведущие механизмы формирования диарейного синдрома при COVID-19. С учетом клинико-лабораторных данных. Выявлено, что диарея при COVID-19 носит, преимущественно, осмотический характер (у 85%), но, более трети больных демонстрируют признаки инвазивной диареи (до 37,5%).

Установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза при COVID-19 с поражением ЖКТ наблюдаются у всех заболевших, в 100% случаев сопровождаются дефицитом индигенной микрофлоры, при этом у большей части (87,5%) пациентов наблюдается избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов.

Выявлено, что РНК SARS-CoV-2 выделяется с калом у 60% детей с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19, однако, данный феномен не имеет существенного эпидемиологического и клинического значения. Симптомы после перенесенного COVID-19 отличаются полиморфностью, при этом их продолжительность не превышает одного месяца. В семьях детей, выделяющих РНК SARS-CoV-2 со стулом, случаев заболевания в период наблюдения зарегистрировано не было.

Представленные выводы сформулированы на основе анализа результатов, полученных при обследовании достаточной по объему и репрезентативной выборки, с использованием соответствующих цели и задачам дизайна исследования, современных методов лабораторной диагностики и статистической обработки данных. Выводы непосредственно вытекают из результатов, полученных диссертантом, и в полной мере обоснованы.

Значимость полученных соискателем результатов для развития медицинской науки и практики

По результатам анализа клинико-лабораторных данных детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями установлено, что диарейный синдром связан преимущественно с развитием осмотической диареи. Данный факт обуславливает необходимость включения низкоуглеводной диеты в схемы лечения таких пациентов.

Установлено, что в период высокой заболеваемости COVID-19, алгоритм диагностики острых кишечных инфекций должен включать обследование на SARS-CoV-2, особенно, если поражение ЖКТ сопровождается респираторным или катаральным синдромами.

Выявлено, что у 40% детей с COVID-19 диарея носит инвазивный характер, что, по-видимому, объясняется нарушениями кишечного микробиоценоза, выявленными у всех наблюдаемых детей с SARS-CoV-2-ассоциированной диареей. Коррекция данного состояния

требует включения пробиотических препаратов в комплексную терапию COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями.

Показано, что при проведении дифференциальной диагностики COVID-19 с ОКИ, вызванными классическими возбудителями, необходимо учитывать: выраженность лихорадки и респираторных проявлений, частоту и продолжительность эпизодов жидкого стула и рвоты, наличие обезвоживания, лимфопению в общеклиническом анализе крови.

На основе полученных данных диссертантом были разработаны две прогностические модели оценки вероятности диареи, ассоциированной с SARS-CoV-2, на которые получены свидетельства о регистрации программы ЭВМ.

Доказано, что выделение РНК SARS-CoV-2 со стулом у детей после перенесенного COVID-19 при ближайшем прогнозе не оказывает существенного влияния на состояние переболевших детей и не представляет эпидемиологической опасности для окружающих.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Материалы проведенного исследования и его выводы актуальны для практического здравоохранения. Они представляют интерес для инфекционистов, педиатров, занимающихся оказанием медицинской помощи детям с острыми инфекционными заболеваниями, в том числе с COVID-19.

Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов лечебного и педиатрического факультетов, а также ординаторам по специальности «Инфекционные болезни», «Педиатрия». Результаты работы могут быть использованы в практической деятельности медицинских организаций, занимающихся оказанием первичной медико-санитарной и специализированной помощи детям с острыми инфекционными заболеваниями.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность 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.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений

Цель и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность

выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией полученных данных.

Работа выполнена на современном методическом уровне. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2007, StatTech v. 3.1.10. Достоверность полученных результатов обеспечена применением методов исследования, адекватных поставленным задачам. Количество оцениваемых показателей достаточно для проведения полноценного анализа и формулировки достоверных выводов.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертационная работа изложена на 175 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, главы, описывающей материалы и методы исследования, главы собственных исследований, подразделенной на 6 подглав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 48 отечественных и 231 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 22 таблицами и 15 рисунками.

Введение отражает актуальность, сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 представлен обзор литературы, отражающий распространенность COVID-19 с поражением ЖКТ, наиболее вероятные причины формирования кишечного синдрома, современные аспекты клинической картины и лабораторных особенностей COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, сведения о выделении РНК SARS-CoV-2 в образцах стула.

В главе 2 описаны материалы и методы научной работы, представлена общая характеристика пациентов, методы исследования и обработки данных. Выбранный дизайн соответствует поставленным цели и задачам, результаты не вызывают сомнений в достоверности. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

Глава результатов собственных исследований подразделена на 6 подглав.

В подглаве 3.1. приведены основные характеристики поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. Выявлено, что среди пациентов с

гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 преобладали дети до трех лет – 70,7%. Клиническая картина таких вариантов заболевания характеризуется фебрильной и пиретической лихорадкой, сопровождается признаками катарального и респираторного синдрома. Обезвоживание при SARS-CoV-2-ассоциированной диарее не выражено или не превышает 4 баллов по шкале CDS. Примечательно, что 39% детей, преимущественно первого года жизни, демонстрировали клинику дистального колита. Полное отсутствие жалоб со стороны респираторного тракта наблюдали у 11,4% детей, что позволило автору на основе клиники заболевания выделить «изолированный гастроинтестинальный» и «смешанный» варианты течения COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями.

В подглаве 3.2. диссертантом проведена сравнительная оценка клинических проявлений и лабораторных особенностей COVID-19 с поражением ЖКТ и вирусных диарей (обусловленных рота-/норовирусными инфекциями). Для детей с COVID-19 в сравнении с ОКИ вирусной этиологии характерны выраженный катаральный и респираторный синдромы, пиретическая и фебрильная лихорадка, менее выраженный кишечный синдром и, как следствие, статистически значимо меньшая частота регистрации синдрома обезвоживания и кетоацидоза. Дети с COVID-19 значимо чаще демонстрировали клинику поражения нижних отделов ЖКТ. Выявленные различия легли в основу разработанной прогностической модели определения вероятности COVID-19 у ребенка с острым гастроэнтеритом.

В подглаве 3.3. с учетом полученных данных о частоте регистрации инвазивной диареи при COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, автором проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных особенностей COVID-19 и ОКИ бактериальной этиологии. Установлено, что для COVID-19 более характерен респираторный синдром и симптомы поражения верхних дыхательных путей, синдром рвоты и формирование обезвоживания, в то время как высота лихорадки и проявления диарейного синдрома в сравнении с бактериальными ОКИ выражены меньше. На основе обнаруженных различий, автором была разработана математическая модель определения вероятности COVID-19 у детей с острым энтероколитом. Обе прогностические модели, для удобства использования в практическом здравоохранении, были реализованы в виде онлайн-калькуляторов.

В подглаве 3.4. представлены результаты оценки ряда лабораторных признаков, в том числе остаточной осмолярности стула, углеводов в кале, pH стула, фекального кальпротектина и показателей копроцитограммы, в сравнении с пациентами с вирусными ОКИ. Полученные данные позволили установить, что ведущим в патогенезе диареи при COVID-19 является осмотический механизм. У всех пациентов с COVID-19 были выявлены

различные варианты нарушения кишечного микробиоценоза, что, по-видимому, лежит в основе развития инвазивной диареи у детей, инфицированных SARS-CoV-2.

В подглаве 3.5 автором приводятся результаты оценки эффективности включения низкоуглеводной диеты и пробиотических препаратов в схему лечения больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями. Доказано, что включение в комплексную терапию COVID-19 диеты с ограничением углеводов и пробиотиков эффективно в отношении купирования диарейного синдрома.

В подглаве 3.6. описаны результаты исследования динамики экскреции РНК SARS-CoV-2 и клинические последствия этого феномена. Выявлено, что 60% детей с COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями выделяют РНК SARS-CoV-2 с калом в первые дни болезни, к концу первой недели от начала заболевания их доля сокращается до 12,5%, а через 2 недели – до нуля. В ходе катamnестического наблюдения не было зарегистрировано ни одного семейного случая заболевания в течение 1 месяца после выписки пациентов из стационара. Симптомы после перенесенного COVID-19 многообразны, однако их продолжительность не превышает одного месяца.

В главе «Заключение» автором анализируются полученные результаты в сравнении с результатами отечественных и мировых исследований.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями, возможными направлениями дальнейшей разработки темы, списком литературы и использованных в работе сокращений.

Выводы соответствуют задачам исследования и раскрывают поставленную цель.

Таким образом, работа Поздняка В.А. представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертации, отражена обобщающая характеристика работы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в 11 научных работах, из них 5 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 - в научных изданиях, входящих в базы данных SCOPUS, RSCI. Автором получены свидетельства государственной регистрации 2-

х программ для ЭВМ, 1-й базы данных. Материалы диссертации неоднократно докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием и конгрессах.

Замечания

В порядке поддержания дискуссии хочется задать автору несколько вопросов:

1. Учитывались ли при проведении исследования доминирующие в данный временной период варианты SARS-CoV-2? Была ли выявлена какая-либо связь между периодом проведения исследования и доминирующей клинической симптоматикой? С чем может быть связано различие в вариантах течения COVID-19 у пациентов, потребовавшее проведение дифференциальной диагностики как с вирусными, так и бактериальными кишечными инфекциями?

2. Автор описывает в качестве эффективного средства коррекции гастроэнтероколита, ассоциированного с SARS-CoV-2, применение сочетания безлактозной смеси и пробиотиков на основе штаммов *L.casei*, *L.rhamnosus*, *L.acidophilus*, *B.breve*, *B.infantis*, *B.longum*. Как осуществлялся расчет объема выборки пациентов для включения в исследование? Является ли выборка репрезентативной? Применялись ли мультиштаммовые пробиотики, включавшие все указанные штаммы микроорганизмов, или оценивался эффект нескольких пробиотиков?

3. С чем вы связываете длительную персистенцию вируса у ряда пациентов исследуемых групп? Существуют ли предикторы длительного выделения SARS-CoV-2 из желудочно-кишечного тракта у детей? Исходя из результатов проведенного исследования, что нового можно привнести в тактику лечения COVID-19 и профилактику длительной персистенции возбудителя у детей?

Заключение

Диссертационная работа Поздняка Валерия Александровича на тему «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Халиуллиной С.В., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по оптимизации диагностики и подходов к лечению детей, больных COVID-19 с гастроинтестинальными проявлениями, имеющей важное научно-практическое значение для инфектологии.

По актуальности, новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической медицины, представленная диссертация полностью соответствует

требованиям ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (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 и рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв на диссертацию Поздняка В.А. на тему «Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19», обсужден и утвержден на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 5 от 29 мая 2024 г.).

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №1 от 09.01.2020 г. в действующей редакции от 01.03.2024 г.), необходимых для работы диссертационного совета 99.2.061.02

И.о. заместителя директора по научной работе
ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
Заслуженный деятель науки РФ,
Профессор, доктор медицинских наук



Скрипченко Н.В.

Подпись профессора Скрипченко Н.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России
Кандидат медицинских наук, доцент

Волжанин В.М.

«29» _____ 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9

Телефон: +7 (812) 234-17-71; сайт: <http://niidi.ru>; email: niidi@niidi.ru