

ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доктора медицинских наук Усенко Дениса Валериевича по диссертации Капустина Дмитрия Вячеславовича «Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирской области», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются актуальной проблемой здравоохранения, что обусловлено их повсеместной распространенностью, возможностью развития тяжелых и осложненных форм, летальных исходов. В структуре инфекционной патологии ОКИ занимают второе место после острых респираторных заболеваний и гриппа. Особенностью этиологии ОКИ в настоящее время является доминирование в структуре различных вирусов, лидирующая роль среди которых принадлежит норовирусам, ротавирусам и астровирусам. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, доля вирусов в этиологической структуре ОКИ составляет от 25 до 60%. В связи с улучшением доступности лабораторной диагностики вирусных ОКИ регистрируемая заболеваемость в России рота-, норо- и астровирусной инфекцией постепенно растет, однако верификация диагноза во многих регионах не налажена. В частности, в Новосибирской области нерасшифрованными остаются почти 70% ОКИ.

При этом основные объемы научных исследований посвящены изучению вопросов этиологии, эпидемиологии и клинических особенностей вирусных ОКИ у детей, в то время как у взрослых данная проблема в научной литературе освещена недостаточно. В Новосибирской области, как и во многих регионах России, не определен уровень заболеваемости норо-,

рота-, астровирусной инфекцией у взрослых, а так же спектр генотипов данных возбудителей. Существует необходимость уточнения клинических и лабораторных характеристик ОКИ вирусной этиологии у взрослых, в том числе у беременных женщин для оптимизации диагностики и лечебной тактики. Актуален поиск терапевтических подходов, обеспечивающих, с одной стороны, повышение эффективности лечения ОКИ у беременных, а с другой, предупреждающих токсическое воздействие лекарственных препаратов на организм женщины и на плод.

Поэтому диссертационная работа Капустина Дмитрия Вячеславовича, **целью** которой явилось установление частоты острых кишечных вирусных инфекций у взрослых в Новосибирской области, их клинико - эпидемиологических особенностей и молекулярно-генетического разнообразия возбудителей для обоснования рациональных подходов к диагностике и лечению, является своевременной и актуальной. Задачи исследования охватывают весь круг вопросов изученной проблемы.

Научная новизна, достоверность результатов и выводов

Научная новизна полученных данных не вызывает сомнений, поскольку в работе получены принципиально новые данные об этиологической роли вирусов в структуре ОКИ у взрослых в Новосибирской области в 2016-2018 гг. с учетом верификации и филогенетического анализа норовирусов, ротавирусов и астровирусов. Установлено, что в структуре вирусных диарей доминировала норовирусная инфекция (60%), на втором месте - ротавирусная (32%), астровирусная составила 8%.

Автором представлены результаты сравнительного комплексного клинико-лабораторного обследования больных норовирусной, ротавирусной а также астровирусной инфекций. Установлено, что более выраженная клиническая симптоматика у взрослых (с умеренной лихорадкой, повторной рвотой, болью в животе) характерна для ОКИ норовирусной этиологии. Несомненный научный и практический интерес представляет оценка генетического разнообразия вирусных возбудителей ОКИ на территории

Новосибирской области. Определены превалирующие в периоде выполнения работы субтипы норовирусов (GII.P17/GII.17), а также новые рекомбинантные штаммы, у которых GII.P16 – полимеразы сочеталась с GII.2; субтипы ротавирусов группы А (G9[P]8, G2[P]4, G4[P]8); астровирусов человека HАstV-4, HАstV-1. Диссертантом установлено, что тяжелая степень дегидратации регистрировалась чаще при норовирусной инфекции, при этом у подавляющего большинства больных были выявлены рекомбинантные штаммы норовирусов, ранее не встречавшиеся в Новосибирской области.

Впервые у беременных женщин, госпитализированных по поводу ОКИ, установлена высокая частота вирусной этиологии заболевания с преобладанием норовирусной инфекции над ротавирусной. Астровирусная инфекция не регистрировалась. У беременных выявлены норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2 и наиболее часто встречающийся в Новосибирской области ротавирус генотипа G9P8. При включении в лечебное питание беременным с кишечной инфекцией норовирусной и неуточненной этиологии синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу, отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с больными, получавшими стандартную диету.

Работа выполнена на большом клиническом материале и высоком методическом уровне. Автором использованы адекватные методы статистического анализа, позволившие провести корректную оценку полученных данных, что обеспечивает достоверность сделанных на их основе заключений и выводов.

Теоретическая и практическая ценность работы и значимость полученных автором результатов

Теоретическая значимость выполненного диссертационного исследования заключается в расширении сведений об этиологической структуре ОКИ у взрослых в Новосибирской области, а также в совершенствовании клинико-эпидемиологической диагностики вирусных

кишечных инфекций, с целью прогнозирования риска развития тяжелых форм.

Практическая значимость диссертации определяется, в первую очередь тем, что полученные автором результаты обеспечивают практическое здравоохранение возможностью верификации вирусных ОКИ, что в конечном итоге, повышает качество лечения при правильно установленном диагнозе. Модифицирование диетотерапии беременных с ОКИ с включением синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12) и фруктоолигосахарозу, позволяет уменьшить продолжительность диарейного синдрома.

Общая характеристика работы:

Диссертационная работа Д.В. Капустина состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего ссылки на 205 источников, из которых 148 иностранных. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 14 рисунков.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, которому посвящена первая глава, приводятся сведения о возбудителях вирусных ОКИ, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях и сложностях диагностики. Обзор литературы по форме и содержанию написан интересно с анализом затронутых вопросов, касающихся темы диссертации, что свидетельствует о высоком теоретическом уровне подготовки диссертанта, способного свободно интерпретировать порой довольно сложные материалы исследований различных авторов. Обзор литературы содержит анализ аспектов, касающихся задач, поставленных в диссертационной работе.

Во второй главе диссертации представлены материалы и методы исследования. Подробно дана гендерная и возрастная характеристика больных, описан дизайн исследования; критерии включения и исключения из исследования, применяемые молекулярно-генетические методы. Представлены использованные для анализа данных статистические программы и статистические методы. Обследовано 1603 пациента с ОКИ в периоде с 2016 по 2018 гг., в том числе 103 беременные женщины. Для этиологической расшифровки диагноза вирусных ОКИ использовались диагностические тест-системы на основе метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которого в фекалиях определялась РНК ротавирусов групп А и С, норовирусов GII и астровирусов с последующим секвенированием полученных ампликонов с целью генотипирования. Вирусная этиология ОКИ подтверждена у 332 госпитализированных больных, кроме того, у 55 беременных женщин с клиникой ОКИ.

В главе 3 приведены данные этиологической и эпидемиологической характеристики ОКИ у взрослых в Новосибирской области. Проанализированы этиологическая структура ОКИ, роль вирусных агентов и частота встречаемости микст-инфекций. Установлено, что доля уточненных вирусных кишечных инфекций в общей структуре ОКИ составляет 22%, она сопоставима с долей ОКИ бактериальной этиологии, вызванных как патогенной флорой (16%), так и условно-патогенной (6%). Вирусно-бактериальные микст-инфекции в Новосибирской области верифицированы только у 2,2% больных. Среди всех вирусных ОКИ 60% пришлось на норовирусную инфекцию, 32% - на ротавирусную и 8% на астровирусную. Дана характеристика ведущих факторов передачи и сезонности ОКИ вирусной этиологии. Установлено преобладание пищевого фактора передачи и круглогодичной регистрации заболевших с преобладанием зимне-весеннего сезона при ротавирусной инфекции.

В главе 4 представлена молекулярно-генетическая характеристика возбудителей вирусных кишечных инфекций. Автором установлено

генетическое различие циркулирующих изолятов норовирусов, выделенных от взрослых больных с симптомами ОКИ. В то же самое время выявлено появление в Новосибирской области в 32% случаев норовирусной инфекции нового рекомбинантного норовируса GII.P16-GII.2, который регистрировался у большинства пациентов с тяжелой формой норовирусной инфекции за счет выраженной дегидратации. В главе также автор проводит подробный анализ молекулярно-генетической структуры ротавирусов и астровирусов, регистрируемых на территории Новосибирской области и описывает их особенности.

Глава 5 посвящена клинической и лабораторной ОКИ вирусной этиологии у взрослых. Диссертантом подробно описаны основные клинические проявления норо-, рота- и астровирусной инфекций и их особенностей, связанных с этиологией заболевания. В частности, детально описаны и проанализированы лихорадочный и диспепсический синдромы. Частота умеренной лихорадки при норовирусной инфекции оказалась выше, чем при ротавирусной и астровирусной инфекциях, при которых чаще всего температура была субфебрильной или нормальной. При норовирусной инфекции отмечалась большая частота и длительность рвоты, по сравнению с астровирусной, более в животе, по сравнению с ротавирусной инфекцией. Автор приводит несколько клинических примеров тяжелого и осложненного течения норовирусной и ротавирусной инфекции. В гемограмме больных с ОКИ норовирусной этиологии при поступлении - у трети пациентов, чаще, по сравнению с другими вирусными ОКИ, встречался относительный лимфоцитоз. Проанализирована особенность тяжелых форм заболевания, которые встречались у каждого десятого больного вирусной диареей, чаще при норовирусной инфекции, по сравнению с ротавирусной и астровирусной. Генотипирование норовирусов выявило у 96,3% больных с тяжелой дегидратацией рекомбинантные штаммы GII.P16-GII.2, ранее не встречавшиеся в Новосибирской области.

В 6 главе представлены клинико-лабораторные особенности вирусных ОКИ у беременных и опыт включения в лечебное питание синбиотика. Автором обследовано 103 беременных женщины, госпитализированных с острой кишечной инфекцией. Установлена высокая частота вирусной этиологии заболевания (53,3%) по сравнению с общей группой, причем норовирусная инфекция была выявлена, практически, у всех беременных с подтвержденной вирусной этиологией (51,4%), за исключением двух больных с ротавирусной ОКИ, астровирусная инфекция не регистрировалась. В общей группе 1500 больных доля норовирусной инфекции была всего 13,3%. У беременных преобладали норовирусы новых генотипов GII.P17/GII.17 и GII.P16/GII.2. Клинических особенностей течения норовирусной ОКИ у беременных, по сравнению с общей группой больных, не прослеживалось. Полученные данные представляют интерес в связи с тем, что в литературе практически отсутствуют подобные исследования. Преобладание норовирусной инфекции у беременных важно учитывать при назначении им терапии.

В главе содержится описание эффективности включения в лечебное питание беременным с кишечной инфекцией норовирусной и неуточненной этиологии синбиотика, содержащего лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (La-5), *Bifidobacterium lactis* (Bb12), фруктоолигосахарид рафтилозу, отмечено более раннее купирование диареи, по сравнению с больными, получавшими стандартную диету.

Заключительная глава диссертации посвящена обсуждению основных положений диссертационной работы с привлечением ссылок на современную научную литературу и дискуссии по основным аспектам выполненной работы с авторами ранее опубликованных исследований.

Завершают диссертацию выводы, которые соответствуют поставленным задачам, суммируют главные результаты исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Основные результаты исследования в достаточной степени представлены в печатных изданиях.

Подводя итог оценке исследования Д.В.Капустина, следует отметить, что работа выполнена полностью в соответствии с поставленными целями и задачами. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет. Хотелось бы высказать следующие пожелания:

Диссертантом получен богатый научный материал, который интересен не только для узкого круга специалистов, но и для широкого круга врачей общей практики. Диссертантом опубликовано достаточное количество статей в центральной печати и ни одного методического руководства для врачей. Для практического здравоохранения важно наличие методических рекомендаций, в которых должны быть отражены клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности ОКИ вирусной этиологии, а также предложены разработанные на территории РФ тест-системы для ПЦР-диагностики данных инфекций.

Вопросы по аппонируемой работе:

1. Наблюдалось ли затяжное и волнообразное течение ОКИ вирусной этиологии, и если да – то было ли это связано с генотипами возбудителей, а также коморбидностью пациентов?

2. Были ли выявлены особенности этиологической структуры ОКИ в мегаполисе (г.Новосибирск) и за его пределами (районные центры, сельская местность)?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат достаточно полно отображает содержание самой работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Капустина Дмитрия Вячеславовича на тему: «Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирской области», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного

автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – определение клинико-лабораторных и молекулярно генетических особенностей острых вирусных кишечных инфекций в Новосибирской области.

Работа Капустина Дмитрия Вячеславовича по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник клинического
отдела инфекционной патологии
Федерального бюджетного учреждения науки
«Центральный научно-исследовательский
институт эпидемиологии» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: 8(495)672-11-36,
e-mail: crie@pcr.ru
доктор медицинских наук
14.01.09 – инфекционные болезни
« 31 » декабря 2020 г.

Денис Валериевич Усенко

Подпись д.м.н. Усенко Д.В. удостоверяю
Ученый секретарь
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора, к.м.н.



Никитина Т.С.