

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Валишина Дамира Асхатовича на диссертационную работу Самитовой Эльмиры Растямовны на тему «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клиничко-патогенетические особенности, тактика диагностики и лечения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни и 3.2.2. – Эпидемиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) явилась глобальным вызовом системе здравоохранения всех стран. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации, как и во всем мире, имел волнообразный характер, обусловленных разными циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2, характеризующимися особенностями клинических проявлений COVID-19, продолжительности и вовлеченности в эпидемический процесс различных возрастных групп населения. Пандемия COVID-19 предопределила актуальность анализа клиничко-эпидемиологических особенностей в различные периоды подъема заболеваемости среди детского населения для оптимизации диагностики, тактики терапии, профилактически и совершенствования противоэпидемических мероприятий коронавирусной инфекции COVID-19 у детей.

Многие авторы склоняются к мнению о легком и бессимптомном течении заболевания в педиатрической практике, у большинства детей заболевание протекало по типу ОРВИ с отсутствием или минимальной клинической симптоматикой по сравнению со взрослыми пациентами, а описания тяжелых и критических форм заболевания у детей немногочисленны. В отечественной литературе практически отсутствуют систематизированные данные о характере течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в зависимости от

циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2 и уровня вирусной нагрузки у детей. Научных исследований, обосновывающих целесообразность данной тактики проведено не было, необходимо отметить, что принятые решения по тактике диагностики и стартовой терапии COVID-19 были основаны на эмпирическом подходе и опыте лечения других респираторных вирусных инфекций, в том числе у взрослых пациентов, что требует научно-обоснованной оценки полученных результатов и оценки эффективности принятых мер у детей.

В связи с вышесказанным, тема работы Самитовой Э.Р., посвященная изучению эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей инфекции SARS-CoV-2 у детей для оптимизации диагностики и тактики терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является своевременной и актуальной.

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

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и практических рекомендаций, сформулированных автором в диссертации, определяется репрезентативной выборкой данных эпидемиологического, молекулярно-генетического профиля, достаточного объема клинического материала и объема проведенных лабораторно-инструментальных исследований, с применением адекватных поставленных задач, современных эпидемиологических, молекулярно-биологических методов исследования. Выводы обоснованы и сформулированы по итогам диссертации. Собственные клинические данные получены при комплексном обследовании 3393 больных COVID-19 детей (0 - 17 лет), из них 275 в тяжелой и крайне тяжелой форме. Проводился широкий набор лабораторно-инструментальных исследований, в соответствии с действовавшими временными методическими рекомендациями МЗ РФ.

Научная новизна выполненной работы

Выявлена последовательная смена циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 и их сублиний на территории г. Москвы. Установлена связь между

тяжестью течения, структурой клинических форм и циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2. В динамике развития эпидемии определяли клинико-лабораторную характеристику COVID-19 в детской популяции и особенности совершенствования тактики лечения и профилактики COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения с применением вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 и иммуноглобулина человека против COVID-19 в детском возрасте; применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (суппозитории ректальные в сочетании с гелем для наружного и местного применения) в терапии легкой и среднетяжелой форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет;

Впервые автором показан уровень вирусной нагрузки РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках, который не коррелировался с тяжестью заболевания COVID-19 и длительностью вирусовыделения в острый период заболевания у детей. Длительность вирусовыделения РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке не имела зависимости от количества копий вируса: у детей с низкой вирусной нагрузкой и длительность вирусовыделения. Высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 определялась в назофарингеальных мазках у детей с COVID-19 в группах риска тяжелого течения (иммунокомпроментированные дети) и у детей до года.

Автором доказано, что обнаружение РНК SARS-CoV-2 в фекалиях у детей с респираторными формами COVID-19 не влияет на клиническую форму COVID-19 и не всегда сопровождается гастроинтестинальными нарушениями.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования автором получены актуальные научные данные об уровне и структуре заболеваемости COVID-19 у детей. Определена роль и влияние циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на

эпидемические подъёмы заболеваемости в детской популяции на территории РФ и г. Москвы, обуславливающих динамику заболеваемости и тяжесть клинического течения инфекции в период с марта 2020 г. по май 2022 г.

Автором установлены дифференциально-диагностические критерии и лабораторные маркеры педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, и обоснована тактика терапии детей.

Усовершенствована и впервые внедрена в практическую деятельность врачей клиническая классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей.

Определена эффективность различных методов инновационной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 и иммуноглобулина человека против COVID-19 позволило оптимизировать лечение инфекции в детском возрасте. Автором показана эффективность и безопасность применения у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 при развитии цитокинового шока рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб) в любом возрасте, что имеет важное значение для раннего этапа патогенетической терапии тяжелых/критических форм COVID-19 у детей с коморбидными заболеваниями.

Автором разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 в условиях детского многопрофильного стационара в зависимости от полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения заболевания, наличия коморбидной патологии и возраста ребенка.

В условиях детского многопрофильного стационара, автором разработаны современные эпидемиологические и безопасные схемы маршрутизации детей с подтвержденным или подозрительным диагнозом COVID-19.

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента

здравоохранения Москвы», Российской детской клинической больницы – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения Москвы», ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница №6 Департамента здравоохранения Москвы».

Полученные в ходе диссертационного исследования научные данные вошли в руководство для врачей «Новая коронавирусная инфекция у детей» под ред. И.М. Османова, Л.Н. Мазанковой, И.Н. Захаровой (Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 344 с.).

По материалам диссертации оформлен и получен патент ФГБУ «Федеральная служба по интеллектуальной собственности» № 2815303 от 25.12.2023 г. «Способ лечения COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения заболевания».

Получены Свидетельство № 2023686178 от 13.11.2023 г. о государственной регистрации программы для ЭВМ «Расчет клинко-эпидемиологической характеристики ребенка с COVID-19» и Свидетельство №2023624395 от 13.11.2023 г. о государственной регистрации базы данных «Электронная база данных для оценки течения COVID-19 у детей в разные периоды подъёма заболеваемости в зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2».

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, в деятельность клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора для обучения врачей, клинических ординаторов и аспирантов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленным цели, задачам и полученным результатам исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 4, 6, 8 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Общая структура и содержание диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 336 страниц машинописного текста, иллюстрирована 61 рисунком, 35 таблицами, документирована 4 клиническими примерами. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, семи глав с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений. Список литературы содержит 321 источник, из них 87 – отечественных и 234 – иностранных.

Во введении достаточно обоснована актуальность работы, грамотно представлена цель и задачи. Материалы и методы современны и адекватны поставленным задачам.

В первой главе собственных исследований «Анализ динамики уровня и структуры заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в Российской Федерации и детского населения города Москвы в период 2020–2022 гг.» представлена оценка динамики уровня и структуры заболеваемости COVID-19 детского населения г.Москвы в период 2020-2022 гг. в сравнении со взрослым населением и РФ в целом.

Во второй главе собственных исследований «Структура циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации и г. Москвы в различные периоды эпидемии (2020-2022 гг.) и их влияние на

клиническое течение COVID-19 у детей» представлены сравнительные данные мониторинга геновариантов SARS-CoV-2 у госпитализированных детей в г.Москве и населения РФ в целом и взаимосвязи с клиническими вариантами течения. Проведена оценка уровня вирусной нагрузки в разных биологических средах в динамике заболевания, а также оценена ее взаимосвязь с развитием клинической формы заболевания и тяжестью его течения.

В третьей главе собственных данных «Клинико-патогенетический полиморфизм COVID-19 у госпитализированных детей. Основные клинические формы» автором представлены данные клиническо-лабораторных особенностей течения COVID-19 у детей разных возрастных групп. Полученные данные демонстрируют изменение структуры клинических форм заболевания в разные периоды пандемии, высокую долю сочетанных форм. Проведен анализ особенностей течения COVID-19 в форме пневмонии, гастроинтестинальной форме, педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме, связанном с COVID-19, а также развитие осложнений, что легло в основу вновь предложенной классификации новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей.

В четвертой главе собственных результатов «COVID-19 у детей с коморбидной патологией. Тактика ведения» автор подробно анализирует влияние коморбидной патологии на течение заболевания у госпитализированных пациентов. Влияние COVID-19 на утяжеление течения коморбидных заболеваний выявлено у 25% детей, госпитализированных в ОРИТ, преимущественно с иммунопатологией и сахарным диабетом.

Выявлено, что группу высокого риска тяжелого/критического течения составляют иммунокомпрометированные дети с онкологическими заболеваниями пациентов, ПИД, дети, принимающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации внутренних органов (почки, печень, сердца и костный мозг), и с аутоиммунными заболеваниями, принимающие иммуносупрессивную терапию (ретуксимаб, метотрексат и др.).

В двух последующих главах «Инновационные методы ведения детей из групп риска тяжелого течения COVID-19» и «Эффективность высокодозной интерферонотерапии у детей с COVID-19» автор анализирует эффективность различных подходов к терапии COVID-19 у детей. Важно отметить, что для группы детей с группы риска тяжелого течения патологии данная терапия была изначально направлена на предотвращение развития тяжелых форм заболевания. В представленных материалах отражены данные по применению препаратов вируснейтрализующих моноклиальных антител, ковидной плазмы, иммуноглобулина человека против COVID-19 у детей и гуманизованного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 (тоцилизумаб).

Итогом выполненной работы стал разработанный автором алгоритм тактики выбора рациональной терапии COVID -19 у детей с учетом тяжести заболевания и его клинической формы. Выводы соответствуют основным положениям работы.

В девятой главе «Совершенствование системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре» автором получены данные по совершенствованию системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре.

В заключительной главе диссертационной работы проведено обсуждение полученных результатов в сопоставлении с данным научной литературы.

Работа завершается выводами, практическими рекомендациями и перспективами дальнейшей разработки темы.

Апробация результатов

По результатам исследований автором опубликованы в 37 печатных работах, 20 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов

диссертаций по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология». Материалы диссертации обсуждены на 37 научно-практических конференциях международного и федерального уровня.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения, выносимые на защиту. Оформление реферата соответствует ГОСТ.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Были-ли зарегистрированы летальные исходы у детей, на каких этапах эпидемии они встречались и в каком возрасте?
2. Чем Вы объясняете отсутствие корреляции между тяжестью течения болезни и вирусной нагрузкой?
3. Как COVID-19 влиял на коморбидный статус пациента?

Заключение

Диссертация Самитовой Эльмиры Растямовны на тему «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клинко-патогенетические особенности, тактика диагностики и лечения», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни и 3.2.2. – Эпидемиология (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по оптимизации тактики диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на основании изучения

эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19 у детей, что имеет существенное народно-хозяйственное значение.

Работа Самитовой Эльмиры Растямовны по актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новине, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор, Самитова Эльмира Растямовна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни и 3.2.2. – Эпидемиология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 года), необходимых для работы диссертационного совета Д 64.1.010.01.

12.09.2024 г.

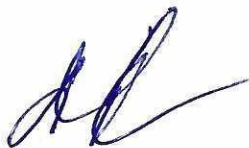
Официальный оппонент:

заведующий кафедрой инфекционных болезней

с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ

Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



Валишин Д.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Тел.: +7 (347) 272-11-60 e-mail: rectorat@basmu.ru



Валишина
19.09.2024

Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

