

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля наук РФ, заведующей кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России Фельдблюм Ирины Викторовны на диссертационную работу Самитовой Эльмиры Растямовны на тему «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клинико-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

Прошедшая пандемия COVID-19, как в глобальном масштабе, так и в Российской Федерации, характеризовалась волнообразностью эпидемического процесса, обусловленной появлением новых геновариантов SARS-CoV-2 и изменениями восприимчивости населения к этой инфекции на той или иной территории. Именно изменения биологического фактора эпидемического процесса, как известно, и определили эпидемиологические и клинико-патогенетические особенности заболевания. Высокая изменчивость и многообразие генетических вариантов возбудителя в сочетании с высокой восприимчивостью населения обусловили высокую интенсивность эпидемического процесса, его пространственную характеристику, контагиозность и многообразие клинических проявлений. Однако все вышперечисленные закономерности, которые легли в основу противоэпидемического обеспечения населения в период пандемии, были исследованы на популяции населения в целом, что нашло отражение в многочисленных публикациях. Следует заметить, что дети были вовлечены

в эпидемический процесс значительно позже, клиническое течение болезни у детей существенно отличалось от такового у взрослых, что вызывало многочисленные вопросы, как у медицинских работников, так и у населения в целом. Многие из них остаются без ответа и сегодня, что в условиях приобретения этой инфекцией характера эндемичной инфекции требует углубленного клинико-эпидемиологического исследования данной инфекции в различных возрастных группах.

В этой связи, диссертационное исследование Самитовой Эльмиры Растямовны, посвященное оптимизация диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей на основании углубленного изучения эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19 в детской популяции представляется своевременным и актуальным.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций определяются большим объемом материалов исследования в целом, репрезентативностью отдельных выборочных исследований и адекватностью используемых эпидемиологических и молекулярно-генетических методов исследования на разных этапах развития пандемии. Анализ заболеваемости COVID-19 в РФ в целом и на территории города Москвы (уровень, динамика, возрастная и этиологическая структура с оценкой циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2) проведен по данным официальной статистики за 2020 - 2022 гг. Клинико-эпидемиологическая характеристика COVID-19 у детей изучена на основании углубленного обследования 3 393 больных детей, включая 275 детей с тяжелым и крайне тяжёлым течением заболевания с использованием эпидемиологического (описательно-оценочный, сплошной скрининг,

проспективное когортное исследование с выделением когорт, сформированных по таким гипотетическим факторам риска как геновариант возбудителя, коморбидность, инновационные методы терапии), клинического и лабораторно-инструментального методов исследования. Количество выполненных автором лабораторно-инструментальных исследований по отдельным позициям колебалось от 5 000 до 22 000 исследований.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, в полной мере отражают цель и задачи работы, базируются на полученных в ходе исследования результатах и подтверждаются адекватной статистической обработкой полученных результатов с использованием современных методик статистического анализа – логистической регрессии, кластерного бустинга и ROC-анализа.

Новизна исследования

Научная новизна результатов исследования с эпидемиологической точки зрения определяется новыми знаниями об эпидемиологических особенностях заболеваемости детей новой коронавирусной инфекцией, полученными автором, на основе сравнительной оценки проявлений эпидемического процесса COVID-19 у взрослых и детей. Установлено, что заболеваемость COVID-19 детей в период с марта 2020 г. по май 2022 г. на территории Российской Федерации и Москвы, как и взрослых, характеризовалась волнообразной динамикой, однако, каждая из волн имела свою возрастную и клиническую структуру заболеваемости, интенсивность, долю госпитализированных, в том числе в ОРТ. Показатель заболеваемости детского населения Москвы был в 1,9 раза выше показателя заболеваемости детского населения Российской Федерации.

Эпидемиологические особенности коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, также как и у взрослых, были обусловлены циркулирующими в определенный период времени геновариантами: Уханьский геновариант SARS-CoV-2 вызвал I (с марта 2020 г. по июль 2020 г.) и II (с сентября 2020

г. по февраль 2021 г.) подъемы заболеваемости COVID-19; геновариант Delta вызвал III (с мая 2021 г. по июль 2021 г.) и IV (с сентября 2021 г. по декабрь 2021 г.) подъемы заболеваемости COVID-19; геновариант Omicron вызвал V подъем заболеваемости (с января 2022 г. по май 2022 г.). На модели развития эпидемического процесса COVID-19 в детской популяции в период циркуляции варианта Omicron автором установлена значимость последующей смены сублиний (BA.1, BA.2) на клиничко-лабораторную диагностику COVID-19 в детской популяции, противоэпидемические мероприятия и тактику лечения и профилактики.

Важным положением научной новизны с эпидемиологической точки зрения являются также результаты исследования автора, свидетельствующие о том, что уровень вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у больных детей не коррелировал ни с тяжестью заболевания, ни с длительностью вирусывыделения в острый период заболевания. Следовательно, эпидемиологическая значимость такой категории источника инфекции, как ребенок больной COVID-19, продолжительность его заразного периода не может оцениваться по уровню вирусной нагрузки, что требует дальнейших исследований.

Вызывают интерес исследования автора по оценке эффективности лечения больных детей вируснейтрализующими моноклональными антителами к SARS-CoV-2 и иммуноглобулином человеческим. Автором установлено, что использование для лечения данных препаратов обуславливает элиминацию вируса уже на 3-7 день от начала лечения.

На основании клиничко-эпидемиологических исследований автор научно обосновывает и разрабатывает эффективную и безопасную схему маршрутизации детей в условиях многопрофильного детского стационара, позволяющую обеспечить эпидемиологическую безопасность медицинской организации.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Выявлены современные эпидемиологические и клинко-патогенетические особенности мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2, определившие специфику проявлений COVID-19 в детской популяции, противоэпидемических мероприятий, лечения и профилактики. Установлены различия в ведущих путях распространения инфекции среди детей на разных этапах развития пандемии. Если на первых этапах развития пандемии инфицирование детей, преимущественно, происходило в семейных очагах, то в последующем, при увеличении контагиозности циркулирующих геновариантов вируса «цепочку» эпидемического процесса воспроизвести уже не удавалось. Заражение происходило в образовательных учреждениях, на спортивных мероприятиях, при тесном общении во время прогулок.

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».

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационное исследование Самитовой Э.Р. построено по традиционному принципу, изложено на 336 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора данных литературы, главы с описанием используемых материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и

перспектив дальнейшей разработки темы. Диссертация иллюстрирована 61 рисунком, 35 таблицами, документирована 4 клиническими примерами.

Обзор литературы включает 321 источник, из которых 87 отечественных и 234 зарубежных, и полностью соответствует теме диссертационной работы, ее целям и задачам. Актуальность литературных источников не вызывает сомнения, все они отражают основные аспекты, представленные в работе, и определяют неизученность обсуждаемой проблемы на современном этапе.

В обзоре литературы выделено 6 разделов, которые отражают состояние научной проработки основных аспектов диссертационного исследования и демонстрируют глубокие знания автора отечественной и зарубежной литературы по обсуждаемым в работе проблемам.

В главе «Материалы и методы» представлены все материалы, используемые автором в ходе работы над диссертацией, дана их подробная характеристика и объем, позволяющие оценить обоснованность и достоверность полученных результатов. Описаны используемые автором методы исследования (клинические, эпидемиологические, молекулярно-биологические, инструментальные), а также методы статистического анализа. В работе использованы утвержденные и общепринятые методики, изложенные в многочисленных нормативно-методических документах и учебных пособиях.

При статистической обработке результатов применялось стандартное компьютерное программное обеспечение, использовались общепринятые методы.

Автором лично и в полном объеме проведены клинические и эпидемиологические исследования, а также глубокий анализ результатов лабораторных исследований.

В третьей главе «Анализ динамики уровня и структуры заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в Российской Федерации и детского населения города Москвы в период 2020–2022 гг.» автором

представлен анализ проявлений эпидемического процесса (интенсивность, динамика, возрастная и этиологическая структура) COVID-19 в РФ и детского населения г. Москвы. Выявлено, что в период с марта 2020 г. по май 2022 г. на территории г. Москвы у детей наблюдали пять эпидемических подъёмов заболеваемости COVID-19, каждый из которых различался по интенсивности, возрастной структуре, динамике, клиническим проявлениям, тяжести и необходимости в госпитализации, в том числе в ОРИТ.

Выявлено, что уровень заболеваемости COVID-19 взрослого населения в период с 2020 по 2022 гг. на территории Российской Федерации характеризовался более высокими показателями, чем детского населения, а уровень заболеваемости COVID-19 детского населения Москвы по сравнению с уровнем заболеваемости детского населения РФ был достоверно выше (в 1,9 раза).

Максимальный уровень заболеваемости COVID-19 был зарегистрирован в Москве на 4 неделе 2022 г. и составил 897,0 на 100 тыс. детского населения. Показатель числа госпитализаций детей в стационары достиг максимального значения на 6 неделе 2022 г.

Выявлены существенные различия в возрастной структуре госпитализированных детей с COVID-19: в 2020-2021 гг. преобладали дети в возрасте 8–17 лет (56,85%), в 2022 г. существенно увеличилась доля детей в возрасте до 3 лет (49%).

Четвертая глава «Структура циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации и г. Москвы в различные периоды эпидемии (2021-2022 гг.) и их влияние на клиническое течение COVID-19 у детей» посвящена анализу и оценке результатов молекулярно-генетического мониторинга SARS-CoV-2. Выявлена последовательная смена циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 и их сублиний, установлена связь между тяжестью течения, структурой клинических форм и циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2 в динамике развития эпидемии.

Определен уровень вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках у детей, которая не коррелировала с тяжестью заболевания COVID-19 и длительностью вирусовыделения в острый период заболевания. В группах риска тяжелого течения (иммунокомпроментированные дети) и у детей до года в назофарингеальных мазках выявлена высокая вирусная нагрузка РНК SARS-CoV-2.

В пятой главе «Клинико-патогенетический полиморфизм COVID-19 у госпитализированных детей. Основные клинические формы» автором представлена клиническая структура заболеваемости детей. Установлено, что в период наблюдения с марта 2020 г. по май 2022 г. в структуре клинических форм COVID-19 у детей, госпитализированных в стационар, преобладали ОРВИ - 92%. Вирусные пневмонии, обусловленные SARS-CoV-2, наиболее часто регистрировались при циркуляции геноварианта Delta (26,5%). Гастроинтестинальная форма регистрировалась у 15% детей; дерматит у 4%; сердечно-сосудистая форма: миокардит (0,61%), перикардит (1%); церебральная форма: менингит (0,5%), энцефалопатия (1%); аносмия или гипосмия (17,2%); мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19, составил около 3 %.

Установлены дифференциально-диагностические критерии и лабораторные маркеры мультисистемного воспалительного синдрома у детей, связанного с COVID-19, и обоснована тактика лечения.

В шестой главе «COVID-19 у детей с коморбидной патологией. Тактика ведения» автором проведен научный анализ коморбидной патологии у детей с различными формами тяжести COVID-19. Установлено, что среди госпитализированных детей 30% пациентов с COVID-19 имели коморбидную патологию, а потребность в госпитализации в ОРИТ составила 16% случаев от числа всех детей, поступивших в стационар с коморбидными заболеваниями. Коморбидная патология в 3 раза чаще встречалась у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Коморбидная патология является фактором риска развития тяжелых и критических форм новой

коронавирусной инфекции COVID-19, повышая необходимость оказания медицинской помощи детям в условиях ОРПТ.

Выявлено, что группу высокого риска тяжелого/критического течения составляют иммунокомпromетированные дети.

В седьмой главе «Инновационные методы ведения детей из групп риска тяжелого течения COVID-19» автором дана оценка эффективным и безопасным инновационным методам лечения детей с COVID-19. В ходе проведенного исследования были усовершенствованы методы применения инновационной терапии COVID-19 (ВНА, иммуноглобулин человека против COVID-19, ингибиторы рецепторов ИЛ-6) у детей групп риска тяжелого течения COVID-19.

В восьмой главе «Эффективность высокодозной интерферонотерапии у детей с COVID-19» автором показана эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием высокодозного рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами в терапии среднетяжелой формы COVID-19 у детей старше 1 года.

В девятой главе «Совершенствование системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре» автором представлены данные по совершенствованию системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре с учетом наличия родителей, находящихся в стационаре по уходу за своими детьми.

На основании полученных результатов автором представлен комплекс мероприятий по обеспечению эпидемиологической безопасности оказания медицинской помощи, который включает схемы «Маршрутизация не инфекционных больных из приемного отделения в многопрофильный стационар в период эпидемии COVID-19» и «Маршрутизация детей с подтвержденным COVID-19 или подозрением на территории детского многопрофильного стационара в период эпидемии COVID-19».

Обобщен опыт использования современной системы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, том числе коронавирусной инфекции (COVID-19) в целях обеспечения и безопасности оказания медицинской помощи детскому населению в детском многопрофильном стационаре.

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

На основании полученных результатов диссертант сформулировала 9 выводов. Выводы обоснованы и отражают содержание выполненной диссертации. Обозначенные автором перспективы дальнейшей разработки темы логичны и не вызывают возражений.

Апробация результатов

По результатам исследований автором опубликованы 37 научных работ, из них 20 в изданиях, рекомендуемых ВАК Российской Федерации по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология». Материалы диссертации обсуждены на 37 международных и всероссийских научно-практических конференциях.

По материалам диссертации автором 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 клинико-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».

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

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

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению при рассмотрении диссертации не возникло.

В ходе ознакомления с комплексной многоплановой диссертационной работой возникло ряд вопросов:

1. С чем Вы связываете более позднее вовлечение в эпидемический процесс детей и различия в их возрастной структуре в различные периоды развития эпидемии?

2. Каковы, на Ваш взгляд, патогенетические основы более быстрой элиминации вируса (на 3-7 день) при лечении детей с использованием вируснейтрализующих моноклональных антител и специфических иммуноглобулинов. Как часто они используются в педиатрической практике?

3. Как Вы считаете, можем ли мы в современных условиях говорить о том, что COVID-19 приобрел характер эндемичной инфекции и есть ли сегодня необходимость включать прививки против данной инфекции в национальный календарь профилактических прививок?

Заключение

Диссертация Самитовой Эльмиры Растямовны на тему «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клиничко-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, лечения и профилактики 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), предъявляемым 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.

16.09.2024г.

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.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой эпидемиологии

и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ

им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Фельдблум И. В.

Подпись д.м.н., профессора Фельдблум Ирины Викторовны заверяю:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, дом 26
Телефон: +7 (342) 217-20-20
E-mail: rector@psma.ru

