

ОТЗЫВ

официального оппонента академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, президента Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», главного специалиста Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФМБА России по инфекционным болезням у детей, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Лобзина Юрия Владимировича на диссертационную работу Самитовой Эльмиры Растямовны на тему «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клинко-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

Тема диссертации, несомненно, является актуальной. Пандемия COVID-19 затронула все страны мира. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации имел волнообразный характер, что было связано с чередованием разных циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2.

В начале пандемии сформировалось мнение о том, что у детей COVID-19 имеет легкое и бессимптомное течение, а тяжелые формы болезни встречаются редко. К сожалению, уже первые случаи регистрации мультисистемного воспалительного синдрома у детей, связанного с COVID-19, опровергли эту точку зрения.

Весьма актуальна также проблема усовершенствования клинической классификации новой коронавирусной инфекции у детей в целях улучшения качества оказания медицинской помощи с учетом мутации геновариантов вируса SARS-CoV-2.

На сегодняшний день остаются вопросы, требующие дальнейшего углубленного изучения, особенно касающихся течения COVID-19 у детей из групп риска тяжелого течения, корреляции тяжести заболевания с коморбидными заболеваниями. Эти данные крайне важны для совершенствования современных инновационных методов лечения COVID-19 у детей, в том числе применения вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 с целью предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики тяжелых форм заболевания.

Новые возможности лечения детей с COVID-19, включая современные средства этиотропной терапии, направленные на раннюю элиминацию вируса необходимы в условиях экспоненциального роста новых случаев COVID-19. Эффективность и безопасность применения этих препаратов в педиатрической практике требуют дальнейшего изучения.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом материалов исследования и различных выборок. На разных этапах выполнения работы собраны и проанализированы клинико-эпидемиологические данные о 3393 детях с COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой ДЗМ», проведены молекулярно-биологические исследования, а также эпидемиологический и статистический анализ случаев COVID-19 у детей в РФ и г. Москве в период 2020-2022 гг.

Выносимые на защиту научные положения и выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным цели и задачам.

Новизна исследования

В ходе исследования диссертантом получены новые объективные данные о заболеваемости COVID-19 в период с марта 2020 г. по май 2022 г. на территории Российской Федерации и г. Москвы. Заболеваемость характеризовалась волнообразной динамикой и имела пять подъёмов и спадов, обусловленных появлением новых циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2, каждый из которых отличался уровнем заболеваемости, клиническими проявлениями, тяжестью течения заболевания и необходимостью в госпитализации заболевших, в том числе в ОРИТ.

Впервые проведена комплексная оценка характерных клинических симптомов, данных лабораторного обследования, результатов серологических тестов. Это позволило установить многообразие клинических форм COVID-19 и дало основания изменить подходы к клинической классификации COVID-19 у детей, а также дифференцированно подходить к диагностике и тактике ведения инфекционных больных.

В рецензируемой работе получены новые данные по эффективности и безопасности применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами в терапии легкой и среднетяжелой форм новой коронавирусной инфекции у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Выявлена эффективность и безопасность применения у детей групп риска тяжелого течения COVID-19 инновационной иммунобиологической терапии (вируснейтрализующие моноклональные антитела к SARS-CoV-2, иммуноглобулин человека против COVID-19 и рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6).

Полученные результаты позволили обобщить опыт и разработать актуальные алгоритмы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 с учетом наличия/отсутствия у ребенка фактора риска тяжелого течения, клинической формы, тяжести заболевания, данных лабораторно-инструментальных исследований, уровня острофазных лабораторных маркеров системного воспаления и возраста ребенка, что внесло существенный вклад в совершенствование ранней диагностики, а также в выбор эффективной тактики терапии.

Достоверность полученных результатов обоснована длительным периодом наблюдения, изучением большого объема материалов на основании анализа эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19 у детей, использованием молекулярно-биологических и адекватных статистических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Теоретическая значимость работы заключается в том, что автором обоснована необходимость в получении актуальных научных данных об уровне и структуре заболеваемости COVID-19 у детей для определения роли и влияния циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 на эпидемические подъёмы заболеваемости в детской популяции, обуславливающие ее динамику и тяжесть клинического течения инфекции.

Практическая значимость работы заключается в оптимизации диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей на основании изучения эпидемиологических и клинико-патогенетических особенностей COVID-19. Предложена клиническая классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей с учетом полиморфизма клинических проявлений. Установлены дифференциально-диагностические критерии и лабораторные маркеры педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19. Обоснована тактика его лечения.

Разработаны эффективные методы инновационной терапии новой коронавирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения. Апробированы современные методы эффективного и безопасного применения высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами в терапии легкой и среднетяжелой форм COVID-19 у детей.

Практическое значение выполненного исследования заключается в разработке и внедрения оригинальных алгоритмов диагностики и лечения COVID-19 в условиях детского многопрофильного стационара в зависимости от клинических проявлений, тяжести течения заболевания, наличия коморбидной патологии и возраста ребенка.

Оценка содержания диссертационной работы и ее завершенности

Диссертационное исследование, проведенное Самитовой Э.Р. построено по традиционному принципу, изложено на 336 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора 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.

В обзор литературы включены 321 источник, из которых 87 отечественных и 234 зарубежных. Обзор литературы соответствует теме диссертационной работы, литературные источники актуальны, отражают основные вопросы и показывают недостаточно изученные аспекты проблемы.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, хорошо структурирована, методы исследования описаны подробно, что дает полное представление о дизайне исследования и четко отражает комплексный характер исследования с использованием клинических, эпидемиологических, молекулярно-биологических, инструментальных методов исследования, а также статистического анализа. В работе использованы утвержденные и общепринятые методики, изложенные в нормативно-методических документах.

В третьей главе автором была проанализирована динамика уровня и структуры заболеваемости COVID-19 в РФ и детского населения г. Москвы в период 2020-2022 гг.. Выявлено, что в период с марта 2020 г. по май 2022 г. на территории г. Москвы у детей наблюдали пять эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19, каждый из которых отличался по возрастной структуре больных детей, клиническим проявлениям, тяжести и необходимости в госпитализации, в том числе в ОРИТ.

Четвертая глава посвящена анализу и оценке молекулярно-генетического мониторинга выявленных геновариантов SARS-CoV-2. Определена структура выделенных геновариантов, а также их распределение по неделям и месяцам; установлено их влияние на клиническое течение COVID-19 у детей.

В пятой главе автором показано, что в период наблюдения с марта 2020 г. по май 2022 г. среди детей с коронавирусной инфекцией, госпитализированных в стационар в структуре клинических форм COVID-19 преобладали ОРВИ (92%). Чаще всего регистрировался острый ринофарингит (43%). Доля вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, в структуре клинических форм составила 26,5%, наибольшее количество случаев, которых было связано с циркуляцией геноварианта Delta. Гастроинтестинальная форма регистрировалась у 15% детей, в основном в сочетанной форме (11,5%). Реже встречались другие клинические формы: дерматит (4%); сердечно-сосудистая форма: миокардит (0,61%), перикардит (1%); церебральная форма: менингит (0,5%), энцефалопатия (1%); аносмия или гипосмия (17,2%). Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 у детей, наблюдался в 2,88%. На основании полученных данных предложено усовершенствовать классификацию клинических форм COVID-19 у детей с учетом топика поражения и развития тяжелых форм, включая мультисистемный воспалительного синдрома, связанный с COVID-19.

В шестой главе проведен детальный научный анализ зависимости тяжести инфекции от коморбидной патологии у детей с различными формами COVID-19. Выявлено, что в структуре коморбидной патологии на первом месте по частоте встречаемости отмечались аллергические заболевания - 48,8%, на 2-месте были неврологические заболевания - 30,1%, на 3-месте эндокринная патология у 8,6% детей в виде сахарного диабета, ожирения и белково-энергетической

недостаточности. Множественные врожденные пороки развития зарегистрированы у 4,4%. а иммунодефицитные состояния – у 4,0%. Онкологическими заболеваниями встречались в 1,6%, аутоиммунные – в 0,4%. Установлена потребность в госпитализации в ОРИТ, которая была ожидаемо выше среди детей с коморбидными заболеваниями, и составила 16% случаев из числа всех детей, поступивших в стационар с коморбидными заболеваниями. Установлено, что коморбидная патология в 3 раза чаще встречалась у детей с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. Среди детей, госпитализированных в ОРИТ, коморбидную патологию имели 73%. Она являлась важным фактором риска развития тяжелых и критических форм новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Выявлено, что группу высокого риска тяжелого/критического течения составляют иммунокомпрометированные дети с онкологическими заболеваниями, приобретенным иммунодефицитом, а также дети, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации внутренних органов (почки, печень, сердца и костный мозг).

В седьмой главе автором дана оценка эффективности инновационных методов лечения детей с COVID-19. В ходе проведенного исследования были усовершенствованы методы терапии COVID-19 (вируснейтрализующие моноклональные антитела, иммуноглобулин человека против COVID-19, ингибиторы рецепторов ИЛ-6) у детей групп риска. Доказана эффективность и безопасность применения этих методов.

В восьмой главе автором изучена эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием высоких доз рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (суппозитории ректальные в сочетании с гелем для наружного и местного применения) в терапии среднетяжелой формы COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Применение препаратов интерферона альфа-2b с антиоксидантами в высокой дозе в дополнение к стандартной терапии COVID-19 сокращало время элиминации РНК SARS-CoV-2 из носоглотки и способствовало более быстрому купированию основных клинических симптомов COVID-19 уже к 11 дню лечения и более высокому уровню формирования противовирусных защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2. Это позволяет рекомендовать эти препараты для включения в стартовую терапию COVID-19 у детей.

В девятой главе автором представлены данные по совершенствованию системы профилактических и противоэпидемических мероприятий при COVID-19 в детском многопрофильном стационаре. Обсуждаются вопросы организации оказания медицинской помощи детям с установленным диагнозом COVID-19 или с подозрением в стационарных условиях с учетом совместного размещения с родителями по уходу за ребенком.

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 37 научных работ, из них 20 в изданиях, рекомендуемых ВАК Российской Федерации по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология». Материалы диссертации обсуждены на 37 научно-практических конференциях международного и федерального уровня.

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 подъема заболеваемости в зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2».

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. Почему заболеваемость в Москве в 2 раза превышала таковую по Российской Федерации?
2. Какой возраст детей оказался наиболее подвержен риску заболевания?
3. Большой личный опыт лечения мультисистемного воспалительного синдрома (98 детей), по видимому дает Вам основание выдвинуть собственные гипотезы по его патогенезу. Это так?
4. Чем Вы объясняете особую эффективность высокодозной терапии интерфероном?
5. Не следует ли выделять особую группу коморбидной патологии, приводящей к тяжелому и крайне тяжелому течению болезни?

Заключение

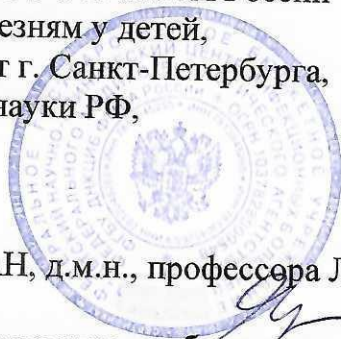
Диссертация Самитовой Эльмиры Растямовны на тему «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клинко-патогенетические особенности, тактика диагностики и лечения», выполненная под руководством д.м.н., профессора Мазанковой Л.Н. и академика РАН, д.м.н., профессора Акимкина В.Г., представленная 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 крупной научной проблемы по оптимизации тактики диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на основании изучения эпидемиологических и клинко-патогенетических особенностей COVID-19 у детей, что имеет важное народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, значению для теоретической и практической медицины полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Самитова Эльмира Растямовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22. – Инфекционные болезни и 3.2.2. – Эпидемиология (медицинские науки).

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:

Академик РАН,
президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,
главный специалист МЗ РФ и ФМБА России
по инфекционным болезням у детей,
главный инфекционист г. Санкт-Петербурга,
заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор



Ю.В. Лобзин

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора Лобзина Юрия Владимировича заверяю:

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

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Телефон: 8 (812) 234-12-67

E-mail: niidi@niidi.ru