

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Юрия Владимировича Лобзина о диссертационной работе Яшкиной Ольги Николаевны «КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-CoV-2», представленной в диссертационный совет 21.2.061.08 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:

3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

После завершения пандемии Covid-19 в мае 2023 года проблемы, связанные с SARS-Cov-2, не исчезли так как, с одной стороны он остается в структуре инфекционных болезней с преимущественным поражением дыхательных путей, дополняя ряд сезонных респираторных инфекций человека, с другой стороны, после перенесенных заболеваний у детей и взрослых продолжают длительно сохраняться симптомы нарушения функций различных органов, формирующие постковидный синдром (ПКС). Существуют различные взгляды на длительность сохранения симптомов и сроки формирования ПКС, который в настоящее время нашел отражение в международной классификации болезней X пересмотра: U09.9 – состояние после Covid-19 неуточненное. Учитывая более выраженную тяжесть заболевания у взрослых и более высокую коморбидность, влияющую на частоту неблагоприятных исходов, ПКС изучали преимущественно у переболевших этой возрастной категории. Однако, проявления постковидного синдрома в виде расстройств дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, выделительной систем, желудочно-кишечного тракта, усталости, нарушений сна, психологических изменений описаны также и у детей. Принято считать, что после перенесенного заболевания даже в легкой форме постковидный синдром длится от 2-х до 6 месяцев. В то же время, в ряде работ описывают и более длительные изменения (до 1 года). Например, изменения в легких у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 наблюдали при компьютерной томографии через 3 месяца (78% пациентов), через 6 месяцев (48%) и через 12 месяцев (27%). У детей также показано сохранение нарушений в процессах гемокоагуляции и коагулопатий даже после легких форм COVID-19 в течение 1-9 месяцев. Четкого представления о сроках развития и длительности постковидного синдрома именно у детей до настоящего времени не имеются. Его диагностируют в случае наличия стойких симптомов через 12 недель от начала заболевания у лиц с подтвержденной или вероятной инфекцией



SARS - Cov-2 в прошлом и сохраняющихся в течение как минимум 2 месяцев. При этом выявленные симптомы не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Важность установления клинико-лабораторных характеристик ПКС у детей в зависимости от степени тяжести COVID-19 и критериев его прогнозирования не подлежит сомнению. Такие данные будут способствовать разработке рациональных схем диспансеризации детей при актуализации клинических рекомендаций и медико-экономических стандартов. Поэтому диссертационное исследование Яшкиной Ольги Николаевны бесспорно следует признать актуальным.

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

Подробный анализ современной литературы позволил диссертанту получить представление о состоянии изучаемой проблемы, определить цель, задачи и методы исследования. Методология диссертационной работы основана на использовании методов научного поиска с применением систематизированного подхода с позиций доказательной медицины. План выполнения этапов работы логичен и составлен в соответствии с поставленными целью и задачами; грамотно подобраны объекты и определены адекватные методы современной диагностики. Диссертационная работа основана на результатах сравнительного открытого клинического наблюдения.

Проведено двухэтапное ретроспективно-проспективное исследование. На первом этапе автор проанализировал эпидемиологические данные, а также клинико-anamnestические характеристики, полученные при обследовании 1620 детей с зарегистрированным в Самаре COVID-19 за период с 2020 по 2022 год. 993 ребенка (61,3%) перенесли новую коронавирусную инфекцию (КВИ) в легкой степени тяжести, 627 (38,7%) – в среднетяжелой форме. В качестве группы сравнения автор изучала амбулаторные карты 550 детей с ОРВИ нековидной этиологии. Это позволило выявить клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у детей в возрастном и в эволюционном аспектах, в том числе установить частоту развития ПКС у детей в зависимости от степени тяжести и в сравнении с постинфекционными нарушениями у реконвалесцентов ОРВИ нековидной этиологии. На втором этапе автор проводила проспективное сравнительное исследование сформировавших ПКС детей, всего 100 чел. перенесших COVID-19 легкой (27 чел), средней степени тяжести (35 чел) в амбулаторных условиях и тяжелой степени (38 чел) в условиях стационара. Контрольную группу составили дети

аналогичных степеней тяжести без признаков ПКС (153 чел). Вторую группу сравнения составили дети, перенесшие ОРВИ нековидной этиологии (125 чел). Проспективное исследование включало анкетирование пациентов и/или их родителей, мониторинг клинических и лабораторных показателей, основных маркеров воспаления, в том числе ключевые провоспалительные цитокины. Это позволило автору оценить риск формирования постковидных нарушений и прогнозировать его.

Достоверность представленных данных обусловлена тщательным планированием дизайна работы, продуманным использованием критериев включения и исключения пациентов, адекватным применением статистических методов. Выбранные группы полностью соответствуют цели и задачам, поставленным в работе. В исследовании использованы клинические, лабораторные, иммунологические, клинико-статистические методы. Математическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с принципами доказательной медицины. Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой достоверности полученных результатов работы.

Положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования. Практические рекомендации конкретны и логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Выводы, полученные диссертантом, соответствуют поставленным задачам, аргументированы, обоснованы и отражают суть исследования. Вполне удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Результаты работы апробированы на всероссийских научных мероприятиях, в том числе с международным участием в 2021-2023 годах; обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций, инфекционных болезней с эпидемиологией, факультетской и госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Научная новизна исследования

Автором получены новые данные об особенностях течения КВИ у детей в зависимости от возраста, степени тяжести, условий оказания медицинской помощи, преморбидного фона в эволюционном аспекте в период 2020-2022 гг.

Впервые подробно описаны клинико-лабораторные маркеры постковидного синдрома у детей. Показано преобладание поражения ЦНС и желудочно-кишечного тракта. Установлено влияние неблагоприятных факторов преморбидного фона (избыточная масса тела, частые заболевания, отсутствие профилактических прививок) на частоту развития постковидных нарушений. Впервые дана детальная характеристика ПКС у детей разного возраста. Установлена роль маркеров воспаления, в том числе основных провоспалительных цитокинов, в прогнозировании развития постковидных нарушений у детей с различной степенью тяжести COVID-19. Доказано, что ИЛ-8 является важным биомаркером прогнозирования постковидных нарушений.

Впервые предложена и зарегистрирована математическая «Программа для оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19».

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Автором существенно расширены представления о течении и исходах новой КВИ у детей различного возраста с учетом эволюции клинико-лабораторных проявлений в период пандемии COVID-19. Предложен дифференцированный подход к прогнозированию рисков развития ПКС в условиях стационара и поликлиники с использованием критериев, доступных в соответствующих условиях оказания медицинской помощи детям. Разработанная программа оценки риска формирования постковидных нарушений у детей, перенесших COVID-19, может быть внедрена в условиях детской поликлиники и стационара, что позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение детей-реконвалесцентов.

Результаты исследования внедрены в работу детской поликлиники, в учебный процесс на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания групп наблюдения и методов исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 22 рисунками и 3

клиническими примерами. Список литературы включает 209 источников, из которых 48 отечественных и 161 зарубежный. Диссертация логично построена, написана хорошим литературным языком, содержит минимальное количество опечаток, хорошо иллюстрирована.

Обзор литературы основан на анализе 209 источников литературы, преимущественно последних 5 лет, причем более 90% - последних 3 лет. В нем представлена информация по ключевым вопросам, которые изучены в диссертации, и обоснована актуальность выбранной темы.

В главе 2 представлена общая характеристика пациентов и методы исследования. Результаты собственных исследований отражены в главе 3, представляющей клинико-эпидемиологическую характеристику, частоту формирования и клинические проявления ПКС у детей, получавших лечение в амбулаторных условиях. Показана эволюция клинических проявлений COVID-19 у детей разных возрастных групп в период 2020-2022 гг. В главе 4 отражены клинико-лабораторные проявления, частота формирования и клинические проявления ПКС у детей, получавших лечение в стационаре в связи с заболеванием тяжелой степени тяжести. Показаны изменения интерлейкинового спектра. Показаны особенности клинических проявлений поражений легких у детей с тяжелым COVID-19, а также гематологические, биохимические и гемостазиологические различия у пациентов, сформировавших ПКС, без ПКС и реконвалесцентов ОРВИ с постинфекционными нарушениями. Была установлена связь между основными клиническими проявлениями постковидных нарушений и уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8. Доказано, что высокий уровень ИЛ-8 является одним из важных факторов формирования постковидных нарушений являясь маркером длительного повреждения тканей. Глава 5 посвящена установлению факторов риска развития ПКС у реконвалесцентов COVID-19, получавших лечение на амбулаторном этапе. С помощью модели многофакторной регрессии были сформированы группы риска формирования постковидных нарушений у реконвалесцентов легкого и среднетяжелого COVID-19 и разработана программа для ЭВМ по оценке риска формирования ПКС при тяжелом COVID-19.

В заключении обобщены основные результаты научного исследования, подведены его итоги, отражающие достижение цели и решение поставленных задач. В результате проведенной работы автор сформулировал 5 выводов, соответствующих цели и задачам исследования, а также 4 практические рекомендации, имеющие четкую несомненную практическую направленность. Необходимо также подчеркнуть, что несомненным украшением работы, повышающим ее практическую значимость, являются приведенные в диссертации клинические примеры.

Выводы, сформулированные по итогам проведенного исследования, отражают основные положения диссертации и соответствуют поставленным задачам. Оформление диссертации соответствует нормативным положениям,

предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Основные результаты исследования достаточно полно изложены в опубликованных 14 научных работах, 6 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат на 24 страницах оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, содержит характеристику основных этапов проведенного исследования, выводы и рекомендации, проиллюстрирован 4 рисунками и 4 таблицами. Написан грамотно, хорошим литературным языком, содержит единичные опечатки, полностью соответствует тексту диссертации.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Яшкиной О.Н. нет. Вместе с тем в ходе рецензирования возник ряд вопросов:

1. Были ли в Вашем регионе летальные исходы от COVID-19 у детей? На каких сроках заболевания, в каком возрасте и какие были осложнения, а также коморбидные факторы?
2. Какие из изученных Вами или другими авторами факторов могли бы прогнозировать летальный исход от COVID-19? Какие прогностические факторы используют у взрослых пациентов?

Заключение

Диссертация Яшкиной Ольги Николаевны «Клинико-лабораторные особенности прогнозирования постковидных нарушений у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача: установлены группы риска формирования постковидного синдрома у детей различного возраста, создана программа для ЭВМ для расчета риска развития ПКС у реконвалесцентов COVID-19, что позволяет обосновать дальнейшее совершенствование программ диспансеризации. Изучение роли провоспалительных интерлейкинов в формировании ПКС расширяет представления о патогенезе новой коронавирусной инфекции у детей, что имеет существенное значение для совершенствования диагностики и лечения инфекционных болезней в частности и для медицинской науки и практического здравоохранения в целом.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертационная работа Яшкиной О.Н. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в текущей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

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 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.050.02.

Официальный оппонент:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, президент Федерального
Государственного бюджетного учреждения
«Детский научно-клинический центр
инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства»



Лобзин Ю. В.

« 23 » мая 2024 г.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального
медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России).
Адрес организации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9А
Телефон: (812) 234-96-91; Адрес электронной почты: dnkcib@niidi.ru;
Сайт организации: <http://niidi.ru>



С отзывом ознакомлен
04.06.2024

