

Отзыв

официального оппонента – доктора медицинских наук,

доцента Мелехиной Елены Валериевны

на диссертационную работу Бабкина Артёма Александровича по теме:
«Сравнительная характеристика и прогностические факторы течения новой
коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Пандемия COVID-19 и ее последствия продолжают оказывать влияние на большинство сфер жизни уже на протяжении трех лет. К ключевым решениям, направленным на контроль за инфекцией и снижение летальности при возникновении пиковых подъемов заболеваемости относят непрерывный мониторинг за инфекцией SARS-CoV-2, ранее выявление инфицированных лиц, а также своевременную стратификацию пациентов в зависимости от риска развития тяжелого течения заболевания с целью организации своевременной маршрутизации и назначения адекватной, прежде всего упреждающей, терапии.

На протяжении всей пандемии наибольшее внимание уделялось изучению особенностей течения новой коронавирусной инфекции у взрослых в связи с высокой частотой развития тяжелых форм COVID-19. Тогда как у детей в начале пандемии регистрировали преимущественно нетяжелые формы, не требующие госпитализации. Однако, изменение геноварианта доминирующего штамма SARS-CoV-2 и его распространение увеличило общее количество случаев COVID-19 в детской популяции, протекающих в среднетяжелой и тяжелой форме, а также с развитием критических форм, мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV2 и негладкого течения с осложнениями.

Изучены факторы риска тяжелого и осложненного течения COVID-19 у взрослых. Особое значение в этом плане придается коморбидности: ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хронические заболевания легких. В

педиатрической практике эта проблема также имеет значение, однако изучена недостаточно. Тем не менее, и среди детей нельзя исключить значимость сопутствующих заболеваний (ожирение, врожденные пороки развития, иммуносупрессия, заболевания сердца и легких) как фактор риска, способствующий развитию тяжелых и осложненных форм COVID-19.

Многочисленные исследования подтверждают, что тяжесть и исходы COVID-19 тесно связаны с особенностями иммунного реагирования организма хозяина, приводящими к развитию неконтролируемого воспаления, что определяет значимость дальнейшего изучения и понимания всего спектра иммунных нарушений, вызываемых вирусом SARS-CoV-2.

С учетом этих данных, диссертационная работа Бабкина Артёма Александровича, посвященная изучению течения и иммунопатогенеза COVID-19 у детей с отягощенным преморбидным фоном и разработке прогностической модели вероятности развития среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна работы заключается в расширении сведений о патогенетической роли и значимости дисбаланса провоспалительных (TNF- α , IL-17A, IL-12p70, IL-8, IL-6, TGF- β 1) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов, хемокинов (RANTES, TARC) в клинической картине COVID-19 у детей 7-14 лет.

Диссертантом установлена взаимосвязь между выявленными иммунологическими нарушениями и наличием в анамнезе детей коморбидной патологии, и прежде всего аллергических заболеваний и экзогенно-конституционального ожирения. Выявлено, что уровень TGF- β 1 характеризуется существенными изменениями и не зависит от формы тяжести COVID-19 у детей 7-14 лет.

Впервые установлено, что интенсивность гиперцитокинемии у детей 7-14 лет с новой коронавирусной инфекцией, ассоциированной с аллергическими заболеваниями менее выражена, чем при обострении бронхиальной астмы.

Проведенный анализ катамнеза пациентов, перенесших COVID-19, позволил установить особенности течения постковидного периода у детей с избыточной массой тела и экзогенно-конституциональным ожирением в виде увеличения частоты рекуррентных ОРВИ, отитов и пневмоний; а также увеличения числа впервые установленных заболеваний эндокринной систем, органов пищеварения и нервной системы, глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертантом на современном методическом уровне представлена характеристика различных форм новой коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет в зависимости от преморбидного фона. Установлены клинические факторы риска развития COVID-19 средней степени тяжести у детей.

Автором изучен широкий спектр цитокинов и хемокинов у детей с новой коронавирусной инфекцией различной степени тяжести, что позволило выявить маркеры развития среднетяжелого течения заболевания у детей.

С учетом выявленных у детей 7-14 лет с новой коронавирусной инфекцией клинико-иммунологических нарушений в различные периоды заболевания автором разработана прогностическая модель, позволяющая определить риск развития среднетяжелой формы заболевания, что в свою очередь позволяет оптимизировать назначение стартовой терапии.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертационная работа Бабкина Артёма Александровича выполнена в классическом стиле состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главу результатов собственных исследований (из 4 подглав), также обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 174 страницы компьютерного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 3 рисунками. Указатель цитируемой литературы включает 309 источника, из них 13 отечественных и 296 иностранных (более 80% опубликованы за последние 5 лет).

Структура и содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате и полностью соответствуют теме диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью отвечает существующим требованиям.

В разделе **«Введение»** автор обосновывает актуальность изучаемой проблемы, цель и задачи исследования, а также формулирует положения выносимые на защиту.

Обзор литературы в достаточной мере отражает современные представления о распространенности, эпидемиологии, клинико-лабораторных особенностях COVID-19 у детей. Подчеркнута важность роли иммунной системы в патогенезе COVID-19. Представлены данные немногочисленных исследований по изучению факторов риска неблагоприятного течения, поиск клинико-иммунологических маркеров, позволяющих адекватно оценить состояние иммунной системы и прогнозировать форму тяжести и характер течения новой коронавирусной инфекции у детей.

Глава **«Материалы и методы»** содержит общую характеристику групп исследования, представлена материально-техническая база проведенного исследования. Диссертационную работу положительно характеризует рациональный дизайн, а также четко сформулированные критерии включения и исключения в исследование. Описаны примененные в работе статистические методики и программные средства обработки данных.

Результаты собственных исследований, представленные в четырех разделах третьей главы.

В первой части представлена клиническая характеристика течения COVID-19 разной степени тяжести у детей в зависимости от особенностей их физического развития, индекса массы тела, наличия аллергических заболеваний. Автором установлено, что бессимптомные и легкие формы новой коронавирусной инфекции развивались преимущественно у девочек с нормальным физическим развитием, тогда как среднетяжелые формы заболевания преобладали среди мальчиков с избыточной массой тела и экзогенно-конституциональным ожирением.

Второй раздел, посвящен изучению иммунологических показателей в зависимости от тяжести течения COVID-19 у детей, индекса массы тела и наличия у пациентов аллергических заболеваний. Зарегистрирован наибольший уровень IL-6 при наличии избыточной массы тела и экзогенно-конституционального ожирения, а максимальные значения TGF- β 1 - у детей с аллергическими заболеваниями. В период реконвалесценции COVID-19 у детей с аллергическими заболеваниями отмечена нормализация концентрации IL-2, TGF- β 1, MCP-1, при сохраняющемся высоким содержании IL-4, IL-1 β , IL-10, MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, IP-10, I-TAC и увеличении уровня TNF- α , IL-6, IL-12p70, MIP-1 α , MIG в сыворотки крови относительно острого периода заболевания.

В третьем разделе изучен катамнез пациентов, перенесших COVID-19 отдаленном периоде (до 1,5 лет). Выявлены различия в течении постковидного периода у детей в зависимости от коморбидной патологии: увеличение частота ОРИ, пневмоний, отитов у детей со среднетяжелыми формами заболеванием, при наличии избыточной массы тела и ожирения, а также отсутствие контроля над бронхиальной астмой.

Четвертый раздел посвящен разработке модели прогнозирования развития среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет на основании изученных клинико-иммунологических показателей с учетом сопутствующей патологии и коморбидных состояний.

В главе обсуждение результатов и заключение, обобщаются и интерпретируются основные результаты исследования. При этом собственные результаты и их трактовка сопоставляются с литературными данными, квалифицированно обсуждены в контексте последних достижений смежных отечественных и зарубежных исследований.

Каждая глава заканчивается промежуточным резюме, облегчающим восприятие материала.

Полученные в ходе работы данные имеют несомненную научную и практическую ценность. На основании проведенных исследований были сформулированы практические рекомендации по ведению детей с COVID-19,

имеющих коморбидную патологию, приведен алгоритм действий врача на приеме с пациентом 7-14 лет с COVID-19. Сформулированные в итоге выводы в полном объеме отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций

Диссертация Бабкина А.А. базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методологических подходов. В общей сложности в исследование включены 311 детей. Из них основную группу составили 148 детей 7-14 лет с новой коронавирусной инфекцией; группу контроля 148 условно здоровых детей, сопоставимых с основной группой по гендерным и возрастным характеристикам, группу сравнения – 15 детей с бронхиальной астмой в стадии обострения.

Использованные автором современные лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов адекватны поставленной цели и задачам работы, позволяют сделать научно обоснованные выводы и практические рекомендации. Достоверность полученных результатов подтверждается современными методами обработки данных, проведенной на высоком научно-методическом уровне.

Полученные Бабиниым А.А. научные результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели и поставленным задачам.

Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет. В работе имеются опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Личное участие автора в выполнении диссертации и подготовке печатных работ не вызывает сомнений. Автор принимал непосредственное участие в ведении больных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации

полученных данных, формулировке выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 6 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикации основных научных результатов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получено свидетельство о регистрации программ для ЭВМ «Программа дифференциальной диагностики гриппа А (H1N1) и COVID-19 у детей младшего школьного возраста» (№ 2022613935), «Программа для прогнозирования течения нетяжелых форм COVID-19 у детей младшего школьного возраста» (№2022664868).

В целом, оценивая работу Бабкина А.А. положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Были ли у Вас под наблюдением дети с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV2? Какие факторы риска для его развития Вы выделяете?
2. Каковы особенности течения COVID-19 у детей с дефицитом массы?
3. У больных с коморбидными аллергическими заболеваниями величины TNF- α , IL-17A, IL-12p70, IL-8, IL-10 значительно ниже, чем при обострении бронхиальной астмы» можно ли говорить на основании иммунологических данных, что COVID-19 у детей с астмой течет легче, чем без нее?
4. При новой коронавирусной инфекции у детей, протекающей на фоне аллергических заболеваний концентрация MCP-1, MIP-3 α , ENA-78 ниже, чем при обострении бронхиальной астмы – как Вы это объясняете?

Заключение

Диссертация Бабкина Артёма Александровича на тему «Сравнительная характеристика и прогностические факторы течения новой коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – педиатрия (медицинские науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ирины Кимовны Богомоловой, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком теоретическом и практическом уровне, содержащей новое решение актуальной задачи и имеющей существенное значение для педиатрии и медицины в целом. По своему содержанию и оформлению рассматриваемая работа полностью соответствует требованию пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. № 101), предъявляемого к кандидатским диссертациям, а ее автор – Бабкин Артём Александрович заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
клинического отдела инфекционной патологии
ФБУН ЦНИИ эпидемиологии РПН

20.04.2023



Мелехина Елена Валериевна

Подпись д.м.н., Мелехиной Е.В. заверяю:
Ученый секретарь
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора
кандидат медицинских наук

Никитина Т.С.

Никитина Т.С.

Адрес учреждения: 111123, г.Москва, ул. Новогиреевская, дом.3а

Сайт организации: <https://www.crie.ru>, телефон: +7 (495) 974-96-46, Электронный адрес: crie@pcr.ru