

Отзыв

официального оппонента Никитиной Ирины Леоровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, заведующего НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Бабкина Артёма Александровича на тему: «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 диссертационного исследования

Научное исследование А.А.Бабкина посвящено решению важной для клинической медицины проблемы, касающейся оптимизации прогнозирования тяжести и исходов новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста с учетом сопутствующей коморбидной патологии.

Новая коронавирусная инфекция широко распространена и затрагивает значительную часть населения и имеет статус инфекционной пандемии COVID-19. С учетом особенностей пандемии, на начальных ее этапах основной фокус внимания был направлен главным образом на изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции во взрослой популяции, что связано с развитием большей частоты тяжелых форм COVID-19. В связи с этим в начале пандемии сформировались представления о том, что дети менее чувствительны к инфицированию SARS-CoV-2 и что заболевание у них протекает легко или бессимптомно, не требует госпитализации. Однако в последнее время данные представления подвергаются существенному пересмотру. Рост числа случаев COVID-19 в детской популяции в целом, в том числе среднетяжелых и тяжелых форм, а также развитие критических форм и негладкого течения с осложнениями

показало, что течение данного заболевания у детей имеет ряд особенностей и является предметом особого внимания. В течение последних лет происходит накопление данных об ассоциации тяжелого течения COVID-19 у детей с коморбидной патологией, а также ко-инфицированием. При этом сведения о роли коморбидной патологии у детей в прогнозе тяжести и исходов новой коронавирусной инфекции недостаточны и представляют научно-практический интерес. Понимание механизмов, лежащих в основе тяжести новой коронавирусной инфекции и прогноза ее исхода, во многом связаны с характером иммунных нарушений и иммунной реакции организма ребенка в ответ на воздействие возбудителя заболевания. В педиатрической популяции пациентов данные процессы относятся также к числу не окончательно ясных, а потому требующих дальнейших исследований. Представляет также практический интерес наблюдение пациентов в катамнезе.

Таким образом, углубление понимания иммунного генеза новой коронавирусной инфекции в детской популяции с точки зрения влияния на клиническое течение и ответ на терапию, роли фоновых состояний и заболеваний в исходе пациентов с данной патологией позволит оптимизировать критерии прогноза развития тяжелых форм и персонализировать программы оказания помощи в данной группе, что составляет высокую научную актуальность и практическую значимость исследования Артёма Александровича Бабкина.

Научная новизна исследования

Наиболее существенными с точки зрения научной новизны являются следующие результаты исследования А.А.Бабкина.

Автором проведен детальный анализ клинических симптомокомплексов при COVID-19 у детей школьного возраста, имеющих различный статус питания и фоновые аллергические заболевания. Получены новые данные о возрастании тяжести заболевания при избытке массы и ожирении в отсутствие сонаправленного роста тяжелых форм бронхиальной астмы.

Было установлено наличие дисбаланса в содержании ряда провоспалительных (TNF- α , IL-17A, IL-12p70, IL-8, IL-6, TGF- β 1) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов, хемокинов (RANTES, TARC) в сыворотке крови у детей 7-14 лет при COVID-19 прежде всего с аллергическими заболеваниями и экзогенно-конституциональным ожирением. Выявлено, что уровень TGF- β 1 характеризуется наиболее существенными изменениями и не зависит от формы тяжести COVID-19 у детей 7-14 лет. При этом зарегистрировано, что интенсивность гиперцитокинемии у детей 7-14 лет с новой коронавирусной инфекцией, ассоциированной с заболеваниями аллергического генеза, менее выражена, чем при обострении бронхиальной астмы.

При изучении анамнеза автором было установлено, что у перенесших COVID-19 детей увеличивалась частота рекуррентных заболеваний: ОРВИ, отитов и пневмоний в периоде реконвалесценции, причем преимущественно у тех, кто в качестве фонового состояния имел избыточную массу тела и экзогенно-конституциональное ожирение. В структуре заболеваемости возрастало число впервые установленных заболеваний эндокринной системы, органов пищеварения и нервной системы, глаза и его придаточного аппарата, органов дыхания, кожи и подкожной клетчатки.

В ходе выполнения диссертационной работы, автором была разработана прогностическая модель, позволяющая определить риск развития среднетяжелой формы заболевания, с учетом выявленных клинико-иммунологических нарушений в различные периоды заболевания у детей 7-14 лет с новой коронавирусной инфекцией, что в свою очередь позволит улучшить назначение адекватной противовирусной и патогенетической терапии.

В целом, оценивая научную новизну исследования А.А.Бабкина, следует подчеркнуть его приоритетность, как комплексного ретроспективного и проспективного клинико-иммунологического исследования презентации новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста, с фокусом на вклад

фоновых состояний и заболеваний в формирование исходов, и количественным прогнозированием риска развития развития тяжелых форм.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В представленной к публичной защите диссертационной работе Бабкина А.А. представлен и обоснован целый ряд новых, важных для практического здравоохранения результатов.

Автором охарактеризованы клинические, иммунологические особенности когорты детей школьного возраста, перенесших новую коронавирусную инфекцию первой волны. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, расширяют представление о клинических вариантах презентации данной инфекции в ассоциации с иммунологическими расстройствами, играющими важную роль в патогенезе COVID-19. Подробно проанализированы особенности презентации заболевания у детей, имеющих избыток массы тела и ожирение, а также аллергические заболевания.

Полученные в исследовании данные позволили автору доказательно обосновать прогностические факторы риска, наиболее значимо предиктирующие развитие среднетяжелых форм заболевания, и разработать математическую модель прогноза данных форм. Использование модели расчета риска рисков позволит снизить финансовые затраты практического здравоохранения на широкое проведение томографических обследований и применять индивидуализированный подход в тактике оказания помощи детям, больным COVID-19.

Рекомендации, разработанные диссертантом, внедрены в работу врачей – педиатров амбулаторных и стационарных медицинских учреждений, а также используются в учебном процессе (программы высшего профессионального и последипломного образования по специальности «педиатрия»).

В целом результаты диссертации Бабкина А.А. обосновывают необходимость персонифицированного подхода при планировании помощи детям школьного возраста с новой коронавирусной инфекцией.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне сравнительного когортного открытого ретро- и проспективного исследования.

Научные положения, выводы, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы и являются результатом применения различных информативных и надежных методов комплексного обследования пациентов, адекватного статистического анализа, что позволило решить сформулированные автором задачи и достичь поставленной цели работы. Исследование выполнено на достаточном количестве клинических наблюдений. В исследование были включены 148 детей, больных новой коронавирусной инфекцией, в соответствии с критериями включения. С целью углубления иммунологического обследования было проведено изучение панели провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, хемокинов. Автором подробно изложен дизайн исследования. Обоснована продолжительность наблюдения пациентов в катамнезе. Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне. Для проведения иммунологического исследования выполнен мультиплексный анализ методом проточной цитофлуометрии с последующим аппаратным анализом полученных результатов.

Автором применены современные методики математической обработки данных, что позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Для создания цифровой прогностической модели риска среднетяжелых форм COVID-19 применен метод бинарной логистической регрессии с отбором независимых переменных. Достоверность полученных в ходе работы данных не вызывает сомнения.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Результаты диссертационного исследования А.А.Бабкина не противоречат ранее опубликованным результатам как отечественных, так и зарубежных авторов, и при этом расширяют их. Подробный сравнительный анализ полученных результатов со сведениями из научной литературы последних лет позволяют получить представление о вкладе собственных данных автора в изучение данной тематики. Основные результаты исследования были представлены на российских и международных конференциях, опубликованы в рецензируемых научных журналах.

Оценка содержания и общая характеристика диссертации

Диссертационная работа Бабкина Артёма Александровича изложена на 174 страницах печатного текста, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, собственных результатов исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка цитируемой литературы, в работе имеется 38 таблиц и 3 рисунка. Во «Введении» диссертантом четко изложена приоритетность и актуальность изучаемой проблемы, в рамках которой определены и конкретно сформулированы цель и задачи исследования. Автором отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методы и методология исследования в целом.

Глава «Обзор литературы» представляет современные представления о состоянии проблемы, анализируя имеющиеся на данном этапе научные данные по изучаемой теме, касающиеся распространенности, эпидемиологии, клинико-лабораторных особенностей COVID-19 у детей, позволяющих своевременно регистрировать заболевание и определять алгоритм ведения пациента, а также предотвращать прогрессирование болезни. 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. Обоснована актуальность продолжения исследований в данной области. Текст изложен стилистически и грамматически корректно.

В главе «Материалы и методы» четко представлен дизайн исследования и обследуемые группы пациентов. Диссертант тщательно описал все методы и методики исследования, которыми он пользовался в ходе выполнения своей работы с подробным обоснованием их выбора и способов анализа полученных результатов.

В главе «Результаты собственных исследований», полностью и достаточно подробно отражены все этапы проведенного диссертационного исследования. В первую очередь, автор демонстрирует результат физического развития пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Так, бессимптомные и легкие формы новой коронавирусной инфекции развивались преимущественно у девочек с нормальным физическим развитием, тогда как среднетяжелые формы заболевания преобладали среди мальчиков с расстройствами питания, в том числе с избыточной массой тела и экзогенно-конституциональным ожирением. В дальнейшем автор приводит анализ иммунологических показателей. Установлено высокое содержание IL-4, IL-2, TGF- β 1, IL-1 β , IFN- γ , IL-8 сыворотки крови независимо от форм тяжести заболевания и индекса массы тела, тогда как наибольший уровень повышенного IL-6 отмечен при наличии избыточной массы тела и экзогенно-конституционального ожирения, а максимальных значений TGF- β 1 достигает у детей с аллергическими заболеваниями. Высокое содержание MIP-1 α , MIP-1 β , Eotaxin, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, IP-10, I-TAC в сыворотке крови не зависит от формы тяжести новой коронавирусной инфекции, наличия сопутствующей патологии и индекса массы тела детей. При анализе содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с COVID-19, ассоциированных с аллергическими заболеваниями в период реконвалесценции

отмечена нормализация концентрации IL-2, TGF- β 1, MCP-1, при этом сохранялось высоким содержание IL-4, IL-1 β , IL-10, MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, IP-10, I-TAC, тогда как уровень TNF- α , IL-6, IL-12p70, MIP-1 α , MIG сыворотки крови увеличился относительно острого периода заболевания. У всех пациентов с бронхиальной астмой выявлены положительные IgG к SARS-CoV-2, ассоциированные с бессимптомной формой заболевания. Изучен катамнез пациентов, перенесших COVID-19 в отдаленном (через 1,5 года). Установлено увеличение частота ОРИ, пневмоний, отитов у детей со среднетяжелыми формами заболеванием, преимущественно при наличии избыточной массы тела и ожирения, а также отсутствие контроля над бронхиальной астмой.

На основании клинических симптомов и иммунологических показателей с учетом сопутствующей патологии и коморбидных состояний у детей 7-14 лет с новой коронавирусной инфекцией разработана модель прогнозирования развития среднетяжелой формы заболевания.

В «Обсуждении» автор приводит подробный анализ полученных в ходе диссертационного исследования результатов и их сравнение с другими научными данными. Выводы диссертационного исследования отражают основные положения и полностью соответствуют целям и задачам исследования.

Практические рекомендации являются конкретными, научно обоснованными, сформулированы четко и полно, что позволяет успешно внедрить результаты в практику врачей педиатров и инфекционистов.

Апробация работы и публикации

Материалы диссертационной работы представлены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Практические аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям в Забайкальском крае» (Чита, 2021); IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, неонатологии и педиатрии» (Чита, 2021); Ежегодном совещании по итогам работы педиатрической службы

Забайкальского края «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям Забайкальского края» (Чита, 2022). Получено свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ «Программа для дифференциальной диагностики гриппа A(H₁N₁) и COVID-19 у детей младшего школьного возраста» (№ 2022613935), «Программа для прогнозирования течения нетяжелых форм COVID-19 у детей младшего школьного возраста» (№2022664868).

По теме диссертации опубликовано 8 работ, из них 6 статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссией, в которой отражены основные результаты диссертации.

Личный вклад соискателя.

Личный вклад А.А.Бабкина состоит в непосредственном личном участии во всех этапах диссертационного исследования, включая этапы планирования, разработку дизайна, осуществление обзора и анализа современной литературы, выполнения клинической части исследования, проведения медико-статистической обработки материала. Диссертация изложена стилистически и профессионально грамотно, хорошо структурирована. Автореферат диссертации полностью отражает суть и содержание диссертации, а также основные научные выводы и практические рекомендации.

Представленные научные положения соответствуют отрасли «Медицинские науки», специальностям 3.1.21. – Педиатрия

Перспективы дальнейшей разработки темы

Планируется продолжить изучение клеточного иммунитета, анализа отдаленных последствий COVID-19 для формирования комплекса лечебно-реабилитационной программы своевременной профилактики стойких нарушений здоровья.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Какие эндокринные заболевания увеличились по распространенности у детей, перенесших COVID-19?
2. Находкой исследования было выявление тимомегалии у детей школьного возраста на фоне заболевания новой коронавирусной инфекцией. Проводился ли контроль размеров тимуса и наблюдалось ли обратное развитие этого синдрома при обследовании детей через 1,5 года?
3. Разработано ли мобильное Приложение для быстрого прогнозирования рисков тяжести COVID-19?

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, направленной на расширение понимания клинико-иммунологических механизмов новой коронавирусной инфекции у детей школьного возраста и разработки количественной оценки прогнозирования риска развития тяжелых форм, что имеет существенное значение для педиатрии и медицины в целом. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, 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 №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

Заведующий кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета
Института медицинского образования, заведующий НИЛ детской
эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор



Никитина Ирина Леоровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации 197341, Санкт-Петербург, ул.
Аккуратова, д. 2.
тел. 8 (812) 702-37-30
E-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись заведующего кафедрой детских болезней с клиникой лечебного
факультета Института медицинского образования и НИЛ детской эндокринологии
Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова», доктора медицинских наук,
профессора Никитиной Ирины Леоровны

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ
«Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А.
Алмазова» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор
«26»апреля 2023 г.



А.О. Недошивин