

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Анохина Владимира Алексеевича на диссертационную работу Сабининой Татьяны Сергеевны на тему «Клинико-лабораторные особенности и совершенствование терапии критической формы новой коронавирусной инфекции у детей (мультисистемного воспалительного синдрома)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Пандемия новой коронавирусной инфекции и организованный в связи с ней комплекс противоэпидемической защиты в значимой мере отразились на экосистеме человека. Мы стали свидетелями появления новых клинических форм инфекционных заболеваний, динамичного изменения уровня сезонной заболеваемости отдельными инфекциями, исчезновения, а в ряде случаев и появления ранее не встречавшихся инфекционных заболеваний и т.д., и т.п. К числу подобного рода явлений можно отнести ряд клинических проявлений т.н. long- или post-COVIDa у детей, нередко именуемый как мультисистемный воспалительный синдром (MBC). И, хотя его клинико-лабораторный симптомокомплекс описан достаточно полно, причины развития, последовательность формирования его отдельных признаков и, соответственно, прогноз болезни до сегодняшнего дня остаются не совсем понятными. Исследователи пытались выяснить возможную причину наблюдаемого явления. Выдвигались гипотезы вирусного и аутоиммунного происхождения. Тем не менее, однозначного решения этого вопроса пока нет. Геноварианты возбудителя менялись в течение пандемии, менялась заболеваемость и клиника MBC. Тем не менее, в доступной литературе отсутствует систематизированный анализ MBC у детей в разные периоды пандемии, а вопросы рациональной терапии до сих пор вовсе не имеют окончательного решения.

Проведённое Т.С. Сабининой исследование в полной мере отвечает запросам практического здравоохранения, в первую очередь в части нахождения оптимальных критериев диагностики и прогноза заболевания, а также адекватных им алгоритмов лечения.

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объёмом выборки — 138 детей, среди которых 67 с подтверждённым МВС. Дизайн соответствует каждому этапу исследования в решении конкретно поставленных задач. Применение современных лабораторных и инструментальных методов подтверждает объективность полученных данных.

Результаты статистически обработаны с использованием современных программных комплексов, применены методы описательной, непараметрической и многофакторной статистики. Установленные взаимосвязи подтверждены статистической значимостью. Достоверность выводов подтверждается и тем, что полученные данные согласуются с результатами независимых исследований российских и зарубежных коллег.

Апробация результатов проходила на ряде авторитетных научных форумов, включая всероссийские и международные конференции по инфекционным болезням. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений диссертации не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Научная новизна работы определена результатами комплексного изучения мультисистемного воспалительного синдрома у детей, позволившим автору описать клинико-лабораторные особенности

наблюдаемого явления в зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2.

Показана роль эндотелиальной дисфункции и выдвигание в связи с этим меняющегося уровня эндотелина-1 в качестве предиктора крайне тяжелого МВС. В работе показана показана связь выраженности гемостазиологических нарушений с тяжестью клинической картины.

Удачным с практической точки зрения стало определение группы прогностических показателей (КП, ЛП, ИП, КЛИП), позволяющих прогнозировать развитие крайне тяжёлых форм заболевания. Разработанный Т.С. Сабининой алгоритм эффективной терапии с использованием высоких доз метилпреднизолона и плазмафереза оригинален и расширяет арсенал лечебных технологий в работе с данным контингентом больных.

Теоретическая и практическая значимость

В теоретическом плане работа уточняет патогенетические механизмы МВС, определяя нарушения гемостаза и эндотелиальную дисфункцию как причину развивающихся системных осложнений COVID-19 у детей.

Практическая значимость проведенного исследования безусловно состоит в создании оригинальных алгоритмов диагностики и лечения, ориентированных на использование в стационарах различного уровня. В этом плане следует отметить возможность применения сделанных автором практических предложений в работу приёмного отделения стационара, куда поступают пациенты с наиболее тяжелыми вариантами синдрома.

Результаты диссертации используются в клинической практике, что нашло своё отражение в образовательных программах вуза, внедрение подтверждено патентом и регистрацией базы данных.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационное исследование, проведенное Сабининой Т.С., построено по традиционному принципу, изложено на 180 страницах

машинописного текста. Работа иллюстрирована 18 рисунками, содержит 42 таблиц и 4 клинических примера.

Диссертационная работа состоит из традиционных разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной автором литературы содержит 156 источников, в том числе 37 отечественных и 119 зарубежных авторов.

Во введении автором дана оценка актуальности и степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности полученных результатов и выводов, представлены формы внедрения и личный вклад автора.

Первая глава (обзор литературы) включает анализ опубликованных данных по теме исследования 156 источников. Обзор соответствует выбранной автором теме диссертационной работы и охватывает ее ключевые аспекты, включая частоту регистрации и клинико-лабораторные особенности МВС, летальность, основные гипотезы патогенеза. Особое внимание уделено степени изученности уровня эндотелина-1 как маркера эндотелиальной дисфункции. В обзоре также проанализированы основные методы терапии МВС.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика материалов диссертационного исследования и описаны методы, которые были использованы для решения поставленных задач. Структурированы и подробно изложены данные о группах пациентов и проведенных лабораторных и инструментальных исследованиях. Описаны использованные методы статистической обработки полученных результатов. Представлены схема и дизайн исследования.

Третья глава «Частота регистрации и клинико-лабораторные особенности мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от периода пандемии COVID-19» оригинальная, где автор

приводит результаты собственного исследования частоты регистрации МВС в Московской области в разные периоды пандемии, а также комплекс клинико-лабораторных особенностей МВС у детей. Дано сравнение показателей детей с МВС и детей со среднетяжелым и тяжелым COVID-19. В главе дана оценка уровня поражения различных систем органов, представлено симптомокомплекс изменений сердечно-сосудистой и мочевой систем. Автором предложено выделение дебютных форм МВС с доминирующим поражением отдельных органов при поступлении в стационар, что, по его мнению, облегчает маршрутизацию и помогают определить дальнейшую тактику терапии.

В четвертой главе «Состояние системы гемостаза у детей с мультисистемным воспалительным синдромом» подробно рассмотрены изменения в системе гемостаза у детей с МВС, также приведены данные изменений в разные временные периоды пандемии COVID-19. Автор достаточно подробно описал и оценил уровень эндотелина-1 как маркера эндотелиальной дисфункции при наблюдаемой патологии. По мнению автора эндотелиальная дисфункция является важной составляющей механизма развития МВС.

В пятой главе «факторы риска развития крайне тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома у детей» дана оценка вероятности развития тяжелого МВС, определены предикторы и предложены прогностические показатели тяжести, использование которых облегчает маршрутизацию пациентов и определяют дальнейшую терапевтическую тактику. Работа иллюстрирована клиническим примером использования прогностических показателей в работе с больным ребенком.

В шестой главе «Оптимизация терапии детей с критической формой новой коронавирусной инфекцией — мультисистемным воспалительным синдромом» проведен анализ используемых на сегодня методов терапии МВС, дана оценка применению терапевтического плазмафереза, представлен алгоритм терапевтической тактики с учетом имеющихся факторов риска и

предикторов развития крайне тяжелого МВС. В терапии крайне тяжелого МВС предложено использование т.н. пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим применением терапевтического плазмафереза.

В заключении диссертационной работы автор обсуждает полученные результаты в их сопоставлении с данными научных публикаций, что позволяет оценить возможности их практического использования. Автор дает оценку результатам исследования в контексте общемировых представлений о происхождении мультисистемного воспалительного синдрома и тем терапевтическим подходам, которые используются в ведении этой группы пациентов.

Заключение, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Содержание автореферата соответствует материалу, изложенному в диссертации и опубликованных работах. Материалы диссертационной работы были представлены на конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет. В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы.

В ходе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Каковы были критерии включения в исследуемую группу и, соответственно, исключения МВС? Был ли референс-тест, своего рода «золотой стандарт» диагностики данного состояния?
2. В работе нет упоминания о Kawasaki-подобном синдроме. С чем это связано? Действительно ли таковых пациентов у Вас не было (даже в своём неполном варианте) Пусть даже без тяжелого очевидного коронарита?

Сердечная патология в Ваших наблюдениях – всегда миокардит, без сосудистых изменений? В описании групп больных Вы упоминаете о ТМА (ГУС) и у Вас целый раздел посвящен участию эндотелия в гемостазе и проч. Всё-таки васкулит – одна из основ процесса!

Заключение

Диссертация Сабининой Татьяны Сергеевны на тему: «Клинико-лабораторные особенности и совершенствование терапии критической формы новой коронавирусной инфекции у детей (мультисистемного воспалительного синдрома)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по разработке теоретических и практических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области детских инфекционных болезней, а именно: применение разработанного алгоритма тактики ведения детей с мультисистемным воспалительным синдромом для прогноза тяжести состояния и обоснованного включения в базисную терапию терапевтического плазмафереза обеспечит улучшение исходов и уменьшение экономических затрат на лечение, что имеет существенное значение для изучения инфекционных болезней.

По своей актуальности, новизне, теоретической и научно-практической значимости, уровню выполнения, достоверности полученных результатов диссертация Т.С. Сабининой полностью соответствует всем требованиям п.9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменением Постановления Правительства РФ в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

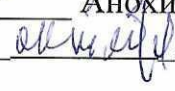
присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен(а) на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованием приказа Минобрнауки России №1 от 09.01.2020г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

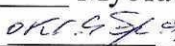

Анохин В.А.

«13»  2025 г.

Подпись д.м.н. профессора Анохина В.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор


Мустафин И.Г.

«13»  2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России) 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул.Бутлерова д.49; Тел. 8(843)236-06-52; e-mail: rector@kazangmu.ru