

Отзыв официального оппонента

заведующего образовательным центром, ведущего научного сотрудника клинического отдела инфекционной патологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, доктора медицинских наук, доцента Усенко Дениса Валериевича на диссертацию Бочкаревой Ларисы Сергеевны «Прогнозирование риска развития и клинических особенностей бронхиолита у детей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что РС-вирусная инфекция для детской популяции остается серьезной медико-социальной проблемой, обуславливая не только высокую заболеваемость и потребность в госпитализации, но и значительную летальность, особенно среди групп риска. Мировая статистика указывает, что среди детей первых 5 лет жизни ежегодно регистрируется около 34 миллионов новых случаев инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом, при этом 3,4 миллиона из них требуют госпитализации и до 199 тысяч детей умирают от тяжелого поражения респираторного тракта. И даже, несмотря на расширяющуюся географию стран, использующих программы пассивной иммунизации против РС-вирусной инфекции и увеличение охвата детей из групп высокого риска по тяжелому поражению нижних дыхательных путей, систематические научные обзоры продолжают сообщать о значительном бремени острой респираторной инфекции, вызванной РС-вирусом, особенно среди детей первых лет жизни. Это связано с тем, что вероятность развития тяжелого бронхиолита среди детей с отсутствием предикторов тяжести, достаточно высока, что обуславливает расширение имеющихся взглядов на стратификацию групп высокого риска по развитию клинической тяжести заболевания, о которых хорошо осведомлена современная медицина. Решение данной проблемы необходимо искать в патогенетических особенностях

заболевания и его осложнений. На сегодня общепризнано, что особенности реакций клеточных и гуморальных механизмов защиты организма не только определяют предрасположенность к инфекции, клинический вариант развития патологического процесса, формирование осложнений и исходы, но и генетически детерминированы.

В связи с чем, изучение генетических маркеров, предопределяющих особенности иммунного ответа, которые наряду с общеизвестными предикторами тяжести острого бронхиолита могут использоваться для прогнозирования вариантов тяжелого и/или осложненного течения заболевания, продолжают оставаться актуальными для науки и практики.

**Степень обоснованности научных положений, выводов
и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Достоверность полученных автором результатов диссертационной работы базируется на репрезентативном материале, включающем одномоментное исследование 124 детей с острым вирусным бронхиолитом, 106 из которых проведено генетическое исследование в сопоставлении с данными, полученными в группе контроля (100 здоровых детей).

Исследование проведено с помощью современных высокоинформативных лабораторных и статистических методов с представлением полученных результатов путем разработки программ для ЭВМ. Уровень и объем проведенного исследования позволяет всесторонне обосновать положения, выносимые на защиту, и полностью обобщить их в выводах. Выводы соответствуют поставленным задачам и подтверждаются полученными результатами. Таким образом, всё вышеуказанное свидетельствует о достоверности представленных результатов диссертационной работы.

Практические рекомендации аргументированы полученными фактами в результате проведенной диссертационной работы.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования.

Научная новизна диссертационной работы Бочкаревой Л.С. неоспорима и базируется на впервые проведенном исследовании у детей по оценке риска развития острого вирусного бронхиолита и особенностей его клинического течения, основанные на комбинированном учете традиционных предикторов тяжести и индивидуальных (генетических) маркеров, определяющих особенности иммунной защиты. Автором впервые определены гены-кандидаты, которые могут быть использованы в качестве индивидуальных маркеров предрасположенности к заболеванию, в том числе с учетом межгенных взаимодействий. По результатам проведенного исследования впервые представлен персонифицированный алгоритм прогнозирования тяжести вирусного бронхиолита и формирования осложнений на основе учета традиционных факторов риска и генетических маркеров (SNP иммунорегуляторных молекул). Представленные автором модели для прогнозирования клинических особенностей вирусного бронхиолита у детей, обладают несомненной новизной, научной и практической ценностью. В диссертационной работе показано, что полученные результаты, основанные на индивидуальном генетическом тестировании, могут стать в дальнейшем обоснованием для расширения имеющихся показаний к пассивной иммунопрофилактике тяжелой РС-вирусной инфекции и при планировании индивидуальной стратегии иммунизации.

Достоверность полученных результатов диссертационной работы определяется репрезентативной выборкой пациентов, оптимальным количеством проведенных исследований с использованием современных методов статистического анализа (в т.ч. ROC-анализа) согласно поставленным задачам, что обусловило обоснованность сформулированных положений и выводов.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них два свидетельства регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные

результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе две статьи в журналах категории K1 и одна статья – категории K2, из которых 2 статьи входят в международную базу цитирования Scopus и CA (pt).

Основные положения диссертации доложены на конгрессах и конференциях различного уровня.

Содержание диссертационной работы.

Представленная автором диссертационная работа написана хорошим языком, выстроена по стандартной схеме.

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит введение, главы «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «собственные результаты», а также заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы 229 источников, из них на русском языке 59 и 170 на иностранных. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами, 9 рисунками. Украшают диссертацию представленные примеры описания клинических случаев на основе использованных программ для ЭВМ.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы исследования, степень ее разработанности, сформулированы цель работы и задачи, а также положения, выносимые на защиту. Цель сформулирована автором четко, задачи позволяют достигнуть поставленную цель диссертационной работы и отражают в целом содержание диссертации.

В *обзоре литературы* приводятся общие сведения о вирусных бронхолитах у детей, а также данные по полиморфизму генов иммунорегуляторных молекул в патогенезе вирусных инфекций. Автором проведен анализ по исследованиям зарубежных авторов, посвященные изучению взаимосвязи SNP генов иммунорегуляторных молекул с особенностями клинического течения острого бронхолита и его исходами у детей, в том числе в отдаленном периоде. Автор на учете детального анализа литературы показала, что генетические маркеры предрасположенности к

вирусным бронхиолам, остались не изученными в отечественной науке, что послужило обоснованием для проведения исследования.

В главе *«Материалы и методы исследования»* указаны критерии включения пациентов в исследование, представлен дизайн работы, методы исследования и клиническая характеристика групп пациентов.

Глава *«Собственные исследования»* посвящена описанию клинических особенностей острого вирусного бронхолита у детей в зависимости от наличия традиционных предикторов тяжести, полученным результатам по генетическому полиморфизму иммунорегуляторных молекул в развитии острого вирус-индуцированного бронхолита. Особое внимание уделено возможностям прогнозирования тяжести течения бронхолита и формирования осложнений. Клинические примеры демонстрируют важность проведенного исследования.

Четвертая глава *«Обсуждение полученных результатов»* включает анализ собственных результатов в сравнении их с аналогичными работами других авторов. Суждения автора логичны, последовательны и аргументированы.

В заключении диссертации представлены выводы и практические рекомендации; подчеркивается необходимость комплексного учета предикторов тяжести острого бронхолита, основанные на индивидуальных (генетических) маркерах.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ, содержит достаточное количество источников.

Аннотация отражает содержание работы.

Принципиальные замечания по диссертации и вопросы не возникли.

Представленная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), а именно п. 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей

среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов)» и п. 3 «Диагностика инфекционных болезней с использованием клинических, микробиологических, генетических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика с другими болезнями инфекционной и неинфекционной природы».

Таким образом, диссертационная работа Бочкаревой Ларисы Сергеевны выполнена на высоком методологическом, теоретическом и научном уровнях, свидетельствуя о разностороннем подходе, использованном для достижения цели исследования и имеет высокую значимость как для науки, так и для медицинской практики.

Заключение

Диссертационная работа Бочкаревой Ларисы Сергеевны «Прогнозирование риска развития и клинических особенностей вирусного бронхолита у детей», выполненная под руководством д.м.н., доцента Миromanовой Н.А., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных исследований решена задача по прогнозированию риска развития и особенностей клинического течения вирусного бронхолита у детей на основе учета традиционных предикторов и генетических маркеров, что имеет существенное научное и практическое значение для изучения инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Бочкаревой Ларисы Сергеевны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции Постановления Правительства Российской

Федерации № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

заведующий образовательным центром,
ведущий научный сотрудник
клинического отдела инфекционной патологии
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук,
доцент

Денис Валериевич Усенко

« 4 » июня 2024 г.

Подпись д.м.н., доцента Усенко Д.В. заверяю:
Ученый секретарь ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора, к.м.н.



Т.С. Никитина

Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора)
111123, г. Москва, Новогиреевская улица, дом 3А
Телефон: 8-925-518-47-91; адрес электронной почты: duenko@rambler.ru