

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анохина Владимира Алексеевича на диссертацию Карповича Глеба Сергеевича на тему «Клинико-иммунологические особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность диссертационной работы

Прошедшая в последнее пятилетие пандемия новой коронавирусной инфекции внесла серьёзные изменения в экосистему человека. Это достаточно хорошо мы ощутили уже буквально в первые месяцы пандемии: ряд традиционных для территории и сезона инфекций перестали регистрироваться, в тоже время значимо изменился спектр появившихся, подчас не совсем понятных в диагностическом отношении болезненных состояний, к числу которых сегодня мы можем смело отнести мультисистемный воспалительный синдром (МВС) ребенка. Показательно, что, если острые проявления инфекции у взрослых нередко протекали в тяжелой форме, что требовало их госпитализации и оказания подчас интенсивной помощи, то дети болели сравнительно нетяжело. В тоже время сценарий последующих изменений и возникающих расстройств был иным. Многочисленные жалобы реконвалесцентов-взрослых (к примеру, от стойкой потери обоняния и выпадения волос до артериальной гипертензии и расстройств сердечного ритма) в большинстве случаев позволяли ограничиться амбулаторным обследованием и лечением. В тоже время «детский постковид» или long-ковид (как принято его сейчас именовать) практически всегда требовал комплексного лечения в условиях стационара. Достаточно «пестрая» клиническая картина, ярко выраженная воспалительная реакция с вовлечением в процесс сразу нескольких органов – наглядное тому объяснение.

Неудивительно, что с появлением первых подобных случаев врачи пытались выяснить возможную причину наблюдаемого явления. Выдвигались гипотезы

вирусного (причём в широком спектре: от персистирующего коронавирусного до микст-инфекционного процесса) и аутоиммунного происхождения. Тем не менее, однозначного решения этого вопроса пока нет. Поэтому вполне понятен интерес к данной теме Глеба Сергеевича Карповича, ставшей основой настоящего диссертационного исследования.

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

Исследование посвящено значимой для науки и практики проблеме: оценке клинико-иммунологических особенностей мультисистемного воспалительного синдрома ребенка, ассоциированного с COVID-19. Положения, выносимые на защиту, соответствуют заявленной специальности. Для достижения поставленной цели автором предложено решение ряда задач, для чего им использованы адекватные на сегодняшний день методики.

Исследование выполнено на репрезентативной выборке (96 человек). Методы лабораторного обследования отвечают современным диагностическим стандартам.

Использованные современные методы статистической обработки полученных результатов позволяют их считать достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Личный вклад автора подтвержден участием на всех этапах исследования: планирование, анализ имеющихся публикаций по теме, сбор материала, его систематизация и статистическая обработка, интерпретация полученных результатов. Им сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту. Результаты работы автором неоднократно докладывались на научных собраниях разного уровня.

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Дизайн соответствует каждому этапу исследования в решении конкретно поставленных задач. Сформированные для исследования группы больных сравнимы и репрезентативны для оценки полученных результатов. При обследовании пациентов применялись соответствующие существующим

стандартам методы исследования.

Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 12.0, позволяющей для данной выборки провести обработку данных и получить статистически достоверные значения. В результате, сформулированные выводы обоснованы с точки зрения доказательной медицины. Практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате работы.

Глебом Сергеевичем впервые дана оценка клинико-лабораторным особенностям MIS-C, ассоциированного с COVID-19 инфекцией в Новосибирской области. Впервые на основании изучения спонтанной и стимулированной продукции цитокинов (IFN γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1) в культуре клеток автором показана доминирующая активность спонтанной реакции MCP-1 в реализации воспалительного процесса. В комплексе исследований циркулирующих антител к двуспиральной и односпиральной ДНК был фактически исключен аутоиммунный механизм изучаемого явления.

Впервые по результатам катамнестического наблюдения за пациентами, перенесшими MIS-C, выявлены остаточные нарушения функции желудочно-кишечного тракта, системы органов дыхания, системы иммунного реагирования. Предложен способ коррекции указанных нарушений с использованием комплекса реабилитационных мероприятий и продуктов пробиотического питания.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журнале категории K1, и 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science. Вариантом внедрения полученных результатов исследования стал патент на изобретение. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях различного уровня.

Содержание диссертационной работы

Диссертация имеет стандартную структуру, изложена на 116 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературных источников, материалов и методов, глав с изложением материалов и результатов

проведенных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 170 источниками, из которых 138 – в зарубежных источниках, 32 – в отечественных изданиях. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 23 рисунками.

В разделе введение автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и степень её разработанности, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость работы, излагает основные принципы методологии исследования, выносимые на защиту, публикации по теме диссертационного исследования. Цель сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом.

В обзоре литературы приводятся сведения, отражающие общие сведения о COVID-19 и ассоциированном с этой инфекцией детском мультисистемном воспалительном синдроме. Самостоятельный раздел посвящен патогенезу MIS-C и синдрома Кавасаки. Автором представлен анализ гипотез по развитию этих состояний. Всё это и послужило обоснованием для проведения собственных исследований по этой теме.

В главе «Материалы и методы исследования» указаны критерии включения пациентов в исследование, представлен дизайн работы, методы обследования. На каждом из этапов решаются конкретные задачи, поставленные в исследовании, по результатам которых последовательно формируются выводы.

В третьей главе приведена клинико-лабораторная характеристика пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19. Представленные данные позволили сформировать представления о ведущих клинических синдромах, а также основных лабораторных характеристиках пациентов с MIS-C.

Четвертая глава посвящена иммунологическим особенностям пациентов с MIS-C. Автором приводятся данные о реализации иммунной дисрегуляции у пациентов с MIS-C, посредством анализа спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток. Приводятся данные опровергающие

потенциальную «аутоиммунную» теорию патогенеза MIS-C.

Пятая глава посвящена опыту терапии пациентов с MIS-C. В ходе проведения и анализа медицинской практической деятельности сформирован терапевтический алгоритм оказания медицинской помощи пациентам с MIS-C.

В шестой главе автором проводится выявление основных последствий перенесенного мультисистемного воспалительного синдрома. Предлагаются эффективные способы коррекции указанных нарушений посредством применения запатентованной схемы терапевтического воздействия.

Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации и иллюстрируются таблицами и рисунками. Сформулированы практические рекомендации. Удобно представлен полный список сокращений. Список литературы выполнен в соответствии с требованиями ГОСТ, содержит достаточное количество современных источников, опубликованных в высокорейтинговых журналах.

Аннотация в краткой форме отражает содержание диссертации по всем разделам, содержит список опубликованных работ по теме диссертации. Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «3.1.22 Инфекционные болезни», области исследования согласно паспорту специальности: пункту 1 – «изучение свойств возбудителей и их взаимодействие с организмом человека, иммунологические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе болезни, лечения и развития постинфекционного иммунитета.», пункту 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», пункту 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.» и пункту 4 – «лечение инфекционных болезней:

этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация».

Вопросы:

1. Чем можно объяснить высокий уровень D-димера? В диссертации Вы выразили сомнение в существующем факте тромбообразования (стр. 44-45 диссертации). Известно, что нахождение димерных структур всегда однозначно свидетельствует о фибринолизе, причем о лизисе уже сформированного фибрина. Получается некий диссонанс с Вашим заключением. Чем Вы можете это объяснить? Не исключаете ли Вы разные по продолжительности явления как образования самого белка, так и его последовательного лизиса?

2. В Ваших исследованиях «задействованы» известные хемокины (IL-8 и MCP-1). Без сомнения, в большом количестве они реализуют воспалительную реакцию, но их основное предназначение – хемотаксис. Как бы Вы прокомментировали их участие в этом процессе, в клинике наблюдаемых пациентов? Вообще. Существует ли какая-то природная целесообразность наблюдаемого явления?

3. В оценке тех же цитокинов и их формировании Вы использовали дополнительные лабораторные исследования по стимуляции клеток, но почему-то обсуждаете только спонтанные реакции? Для чего тогда Вы это делали? Или я что-то пропустил? Что это дополнительно внесло в понимание Вами изучаемого процесса?

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена на современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний к диссертационной работе Карповича Глеба Сергеевича не имеется.

Заключение

Диссертация Карповича Глеба Сергеевича на тему: «Клинико-иммунологические особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19», представленная на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.22 Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по оценке клинико-иммунологических особенностей пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом, что имеет существенное научное и практическое значение для медицины.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Карповича Глеба Сергеевича соответствует требованиям ВАК Министерства науки и высшего образования РФ п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 16.10.2024г. №1382), к кандидатским диссертациям, а Карпович Глеб Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(3.1.22. Инфекционные болезни)

« 9 » апрель 2025 г.

Анохин Владимир Алексеевич

Подпись д.м.н., профессора Анохина В.А. заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Мустафин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49. Адрес электронной почты: Rector@kazangmu.ru. Веб-сайт: <http://kazangmu.ru/>

« 9 » 04 2025 г.