

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», доктора медицинских наук, профессора Тихоновой Елены Петровны 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

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и состояния, ассоциированные с этой патологией (в том числе и детский мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) являются актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Глобальное распространение нового, ранее не существовавшего инфекционного агента – вируса SARS-CoV-2, привело к развитию самой масштабной в новейшей истории пандемии. Помимо колоссальной нагрузки на систему здравоохранения по количеству новых случаев заболевания, пандемия COVID-19 характеризовалась большим количеством пациентов с органическим поражением, требовавших высокотехнологичной медицинской помощи и интенсивной терапии. Первые сообщения о заболевании детей с клиническими проявлениями, похожими на болезнь Кавасаки и признаками токсического шока, появились в апреле 2020 года в Соединенном Королевстве. Описываемое патологическое состояние в Европе получило название педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, или PIMS-TS (от англ. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection), а в США – мультисистемного воспалительного синдрома у детей,

или MIS-C (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children. MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, рассматривается как тяжелое проявление или осложнение COVID-19 у детей. Данный синдром характеризуется развитием полиорганного повреждения, приводящего к развитию дисфункции различных органов и систем. Патогенез MIS-C в настоящее время недостаточно изучен. Данные относительно причин мультиорганного повреждения после перенесенной COVID-19 инфекции разрознены и противоречивы, подходы к терапии до настоящего времени полностью не определены и дискуссионны. Дальнейшее изучение иммунопатологических изменений при MIS-C является необходимым условием для понимания патогенеза данного синдрома и разработки стратегии терапевтических мероприятий.

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

Проведенное исследование посвящено значимой для науки и практики проблеме – клинико-иммунологическим особенностям детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. Положения, выносимые на защиту, соответствуют заявленной специальности. Степень обоснованности определяется адекватной постановкой задач исследования и методами их решения, комплексным подходом к изучению проблемы.

Исследование проведено на репрезентативном количестве наблюдений (всего 96 человек). Методы, выбранные для проведения лабораторного обследования, отвечают актуальным диагностическим и научным стандартам.

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

Достоверность и научная новизна диссертационного исследования

Дизайн исследования представлен очень продуманно, на каждом этапе исследования решаются конкретно поставленные задачи. Сформулированные

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 в изучены и обобщены клинико-лабораторные особенности детского MIS-C, ассоциированного с COVID-19 инфекцией в Новосибирской области. Впервые проведено исследование спонтанной и стимулированной продукции цитокинов (IFN γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1) в культуре клеток при MIS-C у детей. Посредством выявления циркуляции антител к двуспиральной и односпиральной ДНК впервые изучена продукция основных аутоантител при MIS-C. Показаны иммунологические особенности при MIS-C, характеризующиеся статистически более значимой экспрессией спонтанной активности MCP-1 при MIS-C и отсутствием гиперпродукции основных базовых провоспалительных цитокинов в культуре клеток, что противоречит теории отсроченного «цитокинового шторма» в качестве ведущей теории патогенеза MIS-C.

Впервые проведено катamnестическое наблюдение за пациентами, перенесшими MIS-C, через 1,5-2 месяца после завершения базового курса лечения. Выявлены больные с признаками отсроченного влияния перенесенного заболевания, которое проявлялось в виде остаточных нарушений функционального состояния желудочно-кишечного тракта, системы органов дыхания, системы иммунного реагирования. Разработан способ коррекции указанных нарушений путем применения комплексных реабилитационных мероприятий с использованием продуктов пробиотического питания, биологически активной добавки и

лекарственного средства.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и в том числе 3 статьи в журнале категории К1, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science. 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, детском мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19. Отдельно в литературном обзоре рассмотрены теории патогенеза MIS-C, клинико-иммунологическим параллелям указанного синдрома с болезнью Кавасаки. Автор проанализировал

имеющиеся данные показал их разрозненность и неоднозначность, что послужило обоснованием для проведения собственного анализа клинико-иммунологических особенностей детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» указаны критерии включения пациентов в исследование, представлен дизайн работы, методы обследования. Данный раздел дает полное представление об этапах работы и последовательности их выполнения. На каждом этапе решаются конкретные задачи, поставленные в исследовании, по результатам которых последовательно формируются выводы.

Результаты собственных исследований представляют главную ценность работы.

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.

Автореферат 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, санаторнокурортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования могут рекомендоваться для применения в учреждениях, осуществляющих амбулаторную и стационарную помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией, центров СПИД, для принятия решения о необходимости консультации гематолога, коррекции терапии, дополнительном обследовании у пациентов с цитопениями и ВИЧ-инфекцией. Полученные автором данные могут также использоваться в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней в программах додипломного и постдипломного образования в медицинских вузах.

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. В порядке дискуссии прошу ответить на следующие вопросы:

1. Ваше мнение, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (MIS-C) это разновидность цитокиновой дисрегуляции (связанная с хемокинами) или отдельная патофизиологическая единица?

2. На Ваш взгляд, какие еще хемокины участвуют в этих процессах?

3. Какова ранняя система диагностики и профилактика MIS-C?

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 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 на тему: «Клинико-иммунологические особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями N 426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент :

Тихонова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 тел. +7 (391) 220-13-95, E-mail: rector@krasgmu.ru

Даю согласие на обработку персональных данных,
подпись _____

«29» апреля 2025 г

Подпись Тихонова Е.П.

УДОСТОВЕРЯЮ:
специалист отдела кадров:

Тихонова Е.П. Кравченко
(подпись) (расшифровка подписи)

«29» 04

