

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета Д 14.22.654 при Международной высшей школе медицины, Национальном центре охраны материнства и детства МЗ КР и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, доктора медицинских наук, профессора, академика НАН КР Кудаярова Дуйше Кудаяровича по диссертации Чечетовой Светланы Владимировны на тему «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 — педиатрия.

Рассмотрев представленную соискателем Чечетовой Светланой Владимировной диссертацию, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите.

Представленная докторская диссертация по специальности 14.01.08 - педиатрия соответствует профилю диссертационного совета.

В работе проводится изучение проблем диагностики и лечения кори и наиболее часто встречающихся кореподобных заболеваний у детей и подростков, что в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.08 — педиатрия.

2. Целью диссертации является представить этиологическую структуру, клинико-эпидемиологические и лабораторные критерии диагностики кори и кореподобных заболеваний и разработать лечебно-профилактические мероприятия для снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

- 1) Определить этиологическую структуру, эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности кореподобных заболеваний у детей и подростков.
- 2) Изучить состояние иммунного статуса у больных с корью.
- 3) Разработать прогностические критерии ранней диагностики развития тяжелых форм кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков.
- 4) Определить оптимальные схемы лечения и профилактики кори и кореподобных заболеваний в зависимости от этиологического фактора.
- 5) Разработать алгоритм ведения больных корью и кореподобными заболеваниями у детей и подростков.

Возможность достижения цели согласно поставленным задачам (этапы, средства и методы достижения и т.д.)

Для достижения поставленной цели использовались следующие методы исследования: проспективное изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей современной кори и кореподобных заболеваний, особенностей иммунного статуса у больных корью, для выявления риска развития тяжелых форм болезни и осложнений.

Общеклинические методы исследования: изучение анамнеза жизни, болезни, а также эпидемиологического анамнеза.

Была разработана анкета, которая заполнялась при работе с пациентом и его родителями. Анкета включала основные паспортные данные больного, анамнез жизни, подробный анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез, динамику клинических симптомов, включая жалобы со стороны ребенка или его родителей (в зависимости от возраста пациента), объективные данные, результаты лабораторного и инструментального исследования пациента и объем проведенной в стационаре терапии.

Основным критерием отбора наблюдаемых пациентов был случай «подозрительный на корь», т.е. острое начало болезни, наличие интоксикации, катаральных явлений и пятнисто-папулезных высыпаний на коже.

Общеклинические, биохимические и инструментальные методы исследования проводились на базе лабораторий Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) г.Бишкек в период наблюдения и лечения больных корью и кореподобными заболеваниями в стационаре. Биохимические исследования сыворотки крови проводили для определения электролитного состава сыворотки крови, уровня общего белка, коагулограммы. Исследования проводились при поступлении в стационар на пике выраженности симптомов интоксикации.

Для уточнения этиологии кори и кореподобных заболеваний использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) определения уровня IgM к вирусу кори, краснухи, парвовирусной инфекции В-19. Для подтверждения диагноза энтеровирусной инфекции у детей и подростков применялся иммунохроматографический (ИХА) тест, который является методом экспресс-диагностики.

Исследование иммунного статуса проводилось в лаборатории научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики в г.Бишкек. Исследование иммунного статуса включало определение следующих популяций лимфоцитов методом моноклональных антител в люминесцентной микроскопии: CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические лимфоциты), CD19+ (В-лимфоциты), CD16+ (естественные киллеры или NK-клетки). Было проведено исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови, а также количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ) в крови больных кореподобными заболеваниями. Содержание цитокинов ФНО,

ИЛ-6, ИЛ-4 в крови определяли иммуноферментным методом (ИФА).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью компьютерной программы SPSS 20 «Statistical Package for the Social Sciences» - «статистический пакет для социальных наук». Построение рисунков и таблиц осуществлялось с помощью компьютерной программы MS Excel.

Представленные соискателем методы исследования позволяют достигнуть обозначенную выше цель диссертационной работы.

Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачам диссертации.

Объектом исследования явились 841 пациент в возрасте от 25 дней жизни до 19 лет за период 2014-2022 гг., больные корью и кореподобными заболеваниями. Все наблюдаемые случаи были поделены на 5 основных групп, в зависимости от клинического диагноза: «Корь» – 619 (73,6%) историй болезни; «Краснуха» - 40 (4,8%); 46 (5,5%) с диагнозом «Парвовирусная инфекция (В-19)»; с диагнозом «Энтеровирусная инфекция» - 57 (6,7%); с диагнозом «ОРВИ, аллергическая сыпь» - 79 (9,4%).

Объект исследования полностью соответствует приведенным в диссертационной работе целям и задачам исследования.

Соответствие методов исследования задачам диссертации (использование современной аппаратуры, наличие сертификатов у лабораторий и вивария, адекватной стат. обработки) – по каждой задаче.

Для решения 1-й задачи: проводился сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни, а также эпидемиологического анамнеза у больных корью и кореподобными заболеваниями. Для определения этиологической структуры кореподобных заболеваний у детей и подростков использовали методы диагностики ИФА, иммунохроматографический (ИХА) экспресс метод исследования. В этиологической структуре кореподобных заболеваний выделены основные четыре группы: ОРВИ, аллергический дерматит, энтеровирусная экзантема, парвовирусная инфекция В-19, краснуха, которые необходимо дифференцировать с корью.

Определены медико-социальные факторы возникновения эпидемии кори в Кыргызстане: миграция населения, низкий охват вакцинопрофилактикой детей и подростков (72,3% больных – не вакцинированы за период с 2014 по 2022гг), снижение регистрации заболеваемости корью и кореподобных в период пандемии COVID-19. В основном корью болели дети раннего возраста (82,4%), стерлась традиционная сезонность кори и кореподобных заболеваний, выявлена тенденция роста внутрибольничного инфицирования. Клинико-лабораторными критериями диагностики кори и кореподобных заболеваний являются: выраженность лихорадки, интоксикации, катаральных явлений; частота и выраженность поражения глаз; характер сыпи на коже; положительный результат ИФА (ИХА) на специфические IgM и результаты ПЦР диагностики.

Для решения 2-й задачи: проводилось определение популяций лимфоцитов методом моноклональных антител в люминесцентной микроскопии, исследование фагоцитарной активности моноцитов и нейтрофилов крови. Содержание цитокинов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-4 в крови определяли иммуноферментным методом (ИФА). Также было проведено количественное иммуноферментное определение иммуноглобулина Е (ИФА-IgE-анализ) в крови больных кореподобными заболеваниями.

У детей, больных корью выявлено снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, лимфоцитов, что характеризует неполноценный клеточный иммунитет, развитие посткоревой анергии. Отмечено увеличение показателя уровня провосполительных и противовоспалительных цитокинов.

Для решения 3-й задачи: были разработаны прогностические критерии ранней диагностики развития тяжелых форм кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков. Риск развития тяжелой формы кори возможен у непривитых против кори детей, с выраженными симптомами лихорадки, интоксикации, наличии диареи, развитием осложнений, анемии, а также лейкопении или лейкоцитоза. Этиологический фактор кореподобных заболеваний также определяет риск развития тяжелых и осложненных форм болезни.

Для решения 4-й задачи: были определены оптимальные схемы лечения и профилактики кори и кореподобных заболеваний, разработан алгоритм ведения этих больных. В частности, рекомендовано исключить антибактериальную терапию на догоспитальном этапе; в стационаре показаны антибиотики детям раннего возраста при кори и парвовирусной инфекции; при развитии бактериальных осложнений и неотложных синдромов, а также при сопутствующей бактериальной инфекции. Инфузионная дезинтоксикационная терапия и глюкокортикостероиды необходимы при тяжелых формах болезни.

Для решения 5-й задачи: Разработан алгоритм ведения больных корью и кореподобными заболеваниями у детей и подростков.

Методы исследования соответствуют задачам диссертации.

Актуальность темы диссертации. Корь и кореподобные заболевания у детей и подростков долгие годы были и остаются актуальной проблемой медицины во всем мире, в том числе и в Кыргызстане. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу элиминации кори во всем мире в XXI веке. Для решения поставленной задачи необходимо достижение охвата профилактическими прививками против кори и краснухи не менее 95,0% населения, мониторинг заболеваемости, качество (сроки, современные методы лабораторной диагностики) диагностики инфекции.

Несмотря на включение в календарь профилактических прививок

вакцинации против кори с 1963 года и широкий охват вакцинацией, эпидемии кори происходили каждые 2–3 года. Так в КР в 2011 году было зарегистрировано 221 случай кори, в 2015г. - 17779 случаев, в 2019 году - 2380 случаев в 2023 году – 5894 случая.

Отсутствие углубленного анализа современной эпидемической ситуации в стране по кори, её клинических особенностей, выявления этиологического фактора кореподобных заболеваний у детей и подростков, продолжение поиска ранней диагностики и схем патогенетической терапии определили выбор темы настоящего научного исследования.

Степень и полнота критического анализа научных литературных данных в обосновании необходимости решения каждой из поставленных задач в диссертации: по теме диссертации опубликованы 26 научных работ, из них 7 – в изданиях, рекомендованных НАК при Президенте КР, и 4 – в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ РФ, SCOPUS. В обзоре литературы представлен обширный материал по анализу научной литературы. 278 источников, в том числе: 196 русскоязычных и 82 – иностранных авторов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что литературные данные достаточно обоснованы для решения поставленных задач, а научное исследование, предпринятое соискателем, представляется весьма актуальным и своевременным.

3. Научные результаты

В работе представлены следующие новые, научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития педиатрической науки:

3.1. Имеется ли научная новизна полученных результатов в рамках современной науки, в чем она заключается (научное открытие, новая идея, гипотеза, новый метод диагностики и лечения, новая трактовка проблемы и т.д.).

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

Впервые была представлена этиологическая структура кореподобных заболеваний у детей и подростков, выделены 4 группы заболеваний, с которыми необходимо в первую очередь дифференцировать корь и их эпидемиологические особенности: краснуха; парвовирусная инфекция В-19; энтеровирусная экзантема; ОРВИ, аллергическая сыпь.

Установлено, что на современном этапе не выделяются традиционные пики сезонность кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков, они регистрируются в течение всего года, и отмечается рост внутрибольничного инфицирования у детей.

Определены клиничко-лабораторные критерии диагностики современной кори и наиболее часто встречающихся кореподобных заболеваний у детей и подростков в Кыргызстане (выраженность лихорадки, интоксикации,

катаральных явлений, поражение глаз, особенности высыпаний на коже, положительный результат ИФА (ИХА) на специфические IgM и ПЦР диагностика).

Впервые статистически рассчитаны шансы и относительный риск развития тяжелых форм болезни и осложнений в зависимости от этиологического фактора инфекции. Статистически значимо чаще тяжелые формы регистрировались у больных с корью и парвовирусной инфекцией В-19.

Установлено, что при среднетяжелой и тяжелой формах кори у детей развивается Т-клеточная недостаточность, которая характеризуется достоверным снижением относительного числа лимфоцитов, фагоцитарной активности. Наиболее выраженная Т-клеточная недостаточность вплоть до развития посткоревой анергии, способствующей возникновению угрожающих для жизни детей осложнений, имеет место при тяжелой форме болезни.

Впервые доказано, что уровень IgE достоверно выше при вирусных инфекциях чем при тяжелой кори, осложненной бактериальной инфекцией, развившейся на фоне анергии.

Обоснованы оптимальные схемы лечения и профилактики кори и кореподобных заболеваний в зависимости от этиологического фактора на современном этапе и разработан алгоритм ведения больных с корью и кореподобными заболеваниями у детей и подростков.

3.2. Обоснование достоверности научных результатов (способы сбора материала и аргументация научных выводов): в работе использовались клиничко-anamnestические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, ИФА и статистические информативные методы диагностики, что подтверждает достоверность полученных результатов.

3.3. Теоретическое значение работы (новая теория или обогащение существующей научной теории, или концепции): заключается в обогащении существующей научной теории в проблеме диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков.

3.4. Соответствие квалификационному признаку. Представленная на экспертизу диссертационная работа на тему «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» полностью соответствует квалификационному признаку специальности 14.01.08 (педиатрия), п.1.3.6.

Практическая значимость полученных результатов (для отрасли, страны, мира)

Разработанные критерии клинико-лабораторной диагностики кори и кореподобных заболеваний позволят своевременно диагностировать и изолировать высоко контагиозных больных, что позволит снизить риск внутрибольничного инфицирования.

Использование алгоритма ведения больных корью и кореподобными заболеваниями будет способствовать своевременной госпитализации, что снизит частоту развития тяжелых осложнений.

Оптимизация схем лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков с первых дней болезни снизит вероятность неблагоприятного исхода болезни.

Разработанные методические рекомендации «Экзантемы у детей» на кыргызском, русском и английском языках, а также учебник «Детские инфекционные болезни» под грифом МОН КР будут использоваться для обучения студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов.

Разработанные и утвержденные (приказ МЗ КР от 23.08.22, №1023) клинические протоколы по кори и краснухе КР, внедрены в работу практического здравоохранения.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичное резюме на кыргызском и английском языках.

6. Замечания:

Есть замечания по техническому оформлению диссертационной работы, встречаются стилистические и орфографические ошибки, требующие коррекции.

7. Предложения:

Предлагаю по докторской диссертации Чечетовой С.В. назначить:

1. В качестве ведущей организации: Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина
2. В качестве официальных оппонентов:
 - Зав. курсом инфекционных болезней Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова, д.м.н. профессора Тобокалову С.Т.;
 - проректора по административной и лечебной работе Международной высшей школы медицины, д.м.н., профессора Алексева В.П.;
 - д.м.н., с.н.с. Маймерову Г.Ш.

Вопросы:

- 1) Как протекает корь у привитых детей?
- 2) Чем отличается течение кори у детей раннего возраста и подростков?
- 3) Какие еще заболевания можно рассматривать в качестве кореподобных для проведения дифференциальной диагностики с корью?

8. Рекомендации:

В настоящее время текст диссертации нуждается в стилистической, орфографической и технической коррекции.

9. Заключение:

В целом, диссертация Чечетовой С.В. на тему: «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков» является актуальной, т.к. посвящена решению важных задач в педиатрии, своевременной диагностике и лечению кореподобных экзантем у детей и подростков на современном этапе.

Рассмотрев диссертацию Чечетовой Светланы Владимировны, представленную на защиту на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08. – педиатрия на тему «Проблемы диагностики и лечения кори и кореподобных заболеваний у детей и подростков», после исправления замечаний, рекомендую к защите в ДС Д 14.22.654 при Международной Высшей Школе Медицины, Национальном центре охраны материнства и детства и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Эксперт: заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии
КГМА им. И.К. Ахунбаева
д.м.н., профессор, академик НАН КР

Кудаяров Д.К.

Подпись эксперта ДС заверяю:
ученый секретарь
диссертационного совета Д14.22.654,
доктор медицинских наук, с.н.с.

Дата: 16. 01. 2024г.

Подпись г-жи Атыканова Н.О.

заверяю:
Старший специалист Отдела управления персоналом МВШМ

« 19 » 01 2024 г. Б.А. Мусеев



Атыканов А.О.