

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Балыковой Ларисы Александровны
о диссертационной работе Аврусина Ильи Сергеевича «Мультисистемный
воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной
инфекцией COVID-19 у детей», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, объявленная ВОЗ в марте 2020 года, стала глобальной проблемой для здравоохранения всего мира. Хотя с начала пандемии инфекция, вызванная SARS CoV2, у детей регистрировалась реже, чем у взрослых (составляя от 2% до 19% от общего числа заболеваний), и обычно протекала легко или бессимптомно, как оказалось, она может явиться причиной тяжелого гипервоспалительного состояния, фенотипически схожего с болезнью Кавасаки. Взаимосвязь между этими заболеваниями была установлена уже в апреле 2020 года и с тех пор началось интенсивное изучение мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MBC-Д). Были описаны отличия MBC-Д от болезни Кавасаки, однако клиническая картина MBC-Д имеет много общего с проявлениями инфекционного процесса, некоторых аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, что может приводить к неправильной или поздней диагностике, а также несвоевременному назначению необходимой терапии. Поэтому исследование Аврусина И.С., поставившего целью разработать алгоритмы персонализированной диагностики различных форм MBC-Д, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией и разработать подходы к терапии, является актуальным и своевременным.

Научная новизна

В работе впервые была проанализирована выборка пациентов с MBC-Д из разных центров Российской Федерации по единому алгоритму, описаны клинические и лабораторно-инструментальные проявления заболевания, описаны особенности течения и различные варианты синдрома. Впервые проведён комплексный сравнительный анализ особенностей клинической



картины, лабораторных проявлений и подходов в лечении МВС-Д и болезни Кавасаки с разработкой дифференциально-диагностических критериев этих состояний.

В работе проанализированы особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д, на основании чего определены четыре фенотипа синдрома, а также разработаны критерии прогнозирования миокардиального поражения при МВС-Д. Установлена роль гемофагоцитарного синдрома в развитии тяжелого течения МВС-Д и определении его прогноза. Доказано, что симптомы поражения ЖКТ также являются прогностическим фактором тяжёлого течения МВС-Д. Разработан персонафицированный алгоритм лечения пациентов с МВС-Д в зависимости от факторов риска тяжести течения заболевания.

Практическая значимость работы

В диссертационном исследовании Аврусина И.С. описаны клинко-лабораторные проявления МСВС-Д у российской популяции пациентов и определен спектр необходимого обследования при подозрении на МВС-Д. Описаны фенотипы синдрома в зависимости от поражения сердца, дана характеристика тяжелых, жизнеугрожающих форм течения МВС-Д. Автором предложен алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д и болезни Кавасаки на основании простых тестов.

В работе сформулированы рекомендации по тактике ведения пациентов с МВС-Д, ассоциированным с COVID-19, в зависимости от наличия прогностических факторов риска. На основании результатов исследования, автором подана заявка на патент «Способ диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей», позволяющего проводить дифференциальную диагностику с болезнью Кавасаки.

Достоверность полученных результатов

Достоверность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объёмом и репрезентативностью выборки, корректными способами статистической обработки материала, тщательностью и глубиной анализа полученных результатов.

В исследование было включено 166 пациентов в возрасте от 4 месяцев до 17 лет, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей» в клиниках Санкт-Петербурга, а также в стационарах Иркутска, Якутска и Калининграда. Все пациенты соответствовали диагнозу МВС-Д, согласно критериям ВОЗ.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в образовательную деятельность кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ и используются при реализации программ специалитета, клинической ординатуры и программ ДПО по педиатрии, детской кардиологии и ревматологии. Результаты диссертационного исследования используются в работе Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», СПбГУЗ «Детская городская больница № 1», ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины».

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, согласно перечню ВАК, из которых три статьи входят в базу данных Scopus. Среди печатных работ 3 на английском языке, включая 2 полнотекстовых публикации в журнале *Frontiers in Pediatrics* (Q1 системы цитирования Scopus). Подана заявка на патент на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей (№202192681).

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, содержит введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты», обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, и список цитируемой литературы, содержащий 166 источников, из них 150 публикаций на английском языке. Материалы диссертации изложены на 140 страницах машинописного текста, иллюстрированы 19 таблицами и 9 рисунками.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, раскрывает ее научно-практическую ценность и научную новизну, цель и задачи исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлены современные представления о мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19 у детей, включая данные об эпидемиологии, современных теориях патогенеза данного состояния, с акцентом на предполагаемых механизмах повреждения миокарда при МВС-Д. Представлены актуальные данные о клинической картине и характере течения заболевания в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Описаны различные версии диагностических критериев МВС-Д. Отдельный раздел главы посвящён болезни Кавасаки и описанию ее основных отличительных характеристик от МВС-Д. В последнем разделе главы представлены современные подходы к ведению пациентов с данным синдромом. Обзор литературы ёмко и последовательно освещает проблему, читается с интересом и отражает эрудицию автора и его зрелость как научного работника.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, описание групп пациентов, использованных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также приемов статистической обработки данных. Исследование проводилось в несколько этапов: на первом этапе определялись общие характеристики пациентов с МВС-Д, на втором этапе разрабатывались критерии дифференциальной диагностики МВС-Д ($n=72$) и болезни Кавасаки ($n=147$), на третьем этапе проводилась оценка характера поражения сердца у пациентов с МВС-Д, поиск предикторов поражения миокарда и разработка критериев оценки риска поражения миокарда у пациентов с МВС-Д, на четвёртом этапе проводилась идентификация клинических и лабораторных признаков, ассоциированных с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д, а на пятом - поиск ранних предикторов тяжёлого течения МВС-Д, ассоциированного с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии. В целом, использованные методы адекватны поставленной цели и достаточны для решения задач исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. В начале описаны основные демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики МВС-Д. Приведены основные отличительные признаки МВС-Д и болезни Кавасаки, предложен диагностический алгоритм – индекс KMDscore для дифференциальной диагностики этих состояний.

В работе показано, что поражение сердца при МВС-Д является основным признаком, определяющим тяжесть заболевания. Описаны четыре фенотипа МВС-Д в зависимости от характера поражения сердца: фенотип с изолированным поражением коронарных артерий, фенотип с изолированным поражением миокарда, фенотип с сочетанным поражением миокарда и коронарных артерий, фенотип без явного вовлечения сердца. Показаны особенности поражения ЖКТ при МВС-Д и факторы с ним ассоциированные.

Исследования также показало, что более половины (50,6%) пациентов с МВС-Д нуждаются в госпитализации в ОРИТ, а основными факторами, определяющими тяжесть заболевания, являются поражение миокарда, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений. Определено, что такие факторы, как также гепатомегалия, спленомегалия, Д-димер > 2568 нг/мл, тропонин > 10 пг/мл, позволяют идентифицировать группу пациентов с высоким риском тяжёлого течения МВС-Д, требующего госпитализации в ОРИТ. Разработаны рекомендации по тактике ведения детей с МВС-Д, ассоциированным с COVID-19.

В главе «Обсуждение результатов» полученные результаты сопоставляются с данными, уже описанными в литературе по данной тематике.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным числом наблюдений, корректной статистической обработкой. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы. Автореферат отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по рецензируемой работе не выявлено.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. В чем принципиальное отличие Вашего первого положения, выносимого на защиту от данных, опубликованных в статье Кантемировой М.Г. и соавторов «Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение». Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 219–229, а также других публикаций этой группы авторов?
2. Для диагностики высокого риска поражения миокарда в структуре МВС-Д, в выводе 3 предлагается оценивать наличие пяти признаков: тропонин > 31,6, пг/мл (52 балла) - основной критерий; Д-димер > 1300 нг/мл (29 баллов), пастозность лица (32 балла) - второстепенные критерии. Какие еще 2 признака следует оценивать?
3. Какие именно критерии диагностики МАС использовались в работе и можно ли было использовать при МВС-Д, ассоциированным с COVID-19, критерии, предложенные для пациентов с ювенильным артритом?
4. Каким образом в рамках диссертационного исследования Вы оценивали результаты обследования и лечения детей из стационаров Иркутска, Якутска, Калининграда и других городов России?

Заключение

Диссертационная работа Аврусина Ильи Сергеевича «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача по разработке алгоритмов диагностики, дифференциальной диагностики и лечения МВС-Д, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией.

Диссертационная работа Аврусина И.С. «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24

сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия.

Директор медицинского института
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарёва»
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
(научная специальность 3.1.21, – Педиатрия)

Балыкова Л.А.
15.11.2022г.

430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68.
+7 (8342) 24-37-32; e-mail:dep-general@adm.mrsu.ru; Сайт: <https://mrsu.ru/ru/>

