

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Жолобовой Елены Спартаковны о диссертационной работе Аврусина Ильи Сергеевича «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей», представленной к защите в диссертационный совет 21.2.062.02 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Инфекция вызванная SARS-CoV-2 впервые была выявлена в Китае в декабре 2019 года и быстро распространилась до уровня пандемии. Первые данные свидетельствовали, что дети переносят эту инфекцию гораздо легче, чем взрослые, преимущественно в виде бессимптомного или легкого заболевания. Однако уже в апреле 2020 впервые появилось описание нового синдрома у детей, названного впоследствии мультисистемным воспалительным синдромом ("multisystem inflammatory syndrome in children" (MIS-C), развитие которого связано с SARS-CoV-2. В странах с высокой заболеваемостью в начале пандемии (в Великобритании, Франции, Италии, США) было отмечено, что в период снижения пика заболеваемости SARS-CoV-2 у детей и подростков увеличилась частота встречаемости синдрома Кавасаки (СК), Кавасаки-подобного синдрома, впоследствии названного мультисистемным воспалительным синдромом у детей. Несмотря на выраженное сходство МВС-Д и болезни Кавасаки, выявился ряд отличий между ними. МВС-Д встречается в более старшем возрасте, чем болезнь Кавасаки, а также, часто сочетается с поражением желудочно-кишечного тракта в виде диареи, болей в животе, рвоты; респираторными симптомами, а также особенностями поражения

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вх. № 34 от 18.11.2021 г.
Приложение на — листах

сердца в виде миокардита, перикардита что, в свою очередь, приводит к повреждению миокарда и шоку, что не свойственно для болезни Кавасаки. МВС-Д отличается особенностями лабораторных данных в виде значительного повышения СРБ, снижения уровня тромбоцитов, нарушений в коагулограмме, повышения уровня ферритина, Д-димера. Однако до настоящего времени остается актуальной дифференциальная диагностика болезни Кавасаки и МВС-Д, определение маркеров риска тяжелого течения МВС-Д, нет четкого ответа в отношении возможности развития аневризм коронарных сосудов в рамках МВС-Д.

В связи с перечисленным, тема настоящей диссертации Аврусина И.С., целью которой является оптимизация диагностики и лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом у детей является актуальной, а разработанный алгоритм диагностики и ведения пациентов с данным синдромом правомерно рассматривать как важную медико-социальную задачу.

Научная новизна

Впервые в диссертации проанализирована выборка пациентов с МВС-Д из разных центров Российской Федерации по единому алгоритму. Достоверно описаны основные проявления данного заболевания и характер течения синдрома. Проведён сравнительный анализ особенностей клинических, лабораторных проявлений и терапевтических подходов между МВС-Д и болезнью Кавасаки с разработкой критериев и способа дифференциальной диагностики этих состояний, послуживший основой создания индекса KMDscore.

Описаны особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов, на основании которых определены четыре фенотипа МВС-Д, в зависимости от варианта поражения сердца. Также, разработаны критерии прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д.

Определено значение гемофагоцитарного синдрома, как одного из самых важных критериев тяжести пациентов с МВС-Д, связанного, в том числе, с

поражением миокарда.

Подробно оценены факторы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с МВС-Д, подтверждено, что поражение ЖКТ также является одним из прогностических факторов более тяжёлого течения заболевания. Персонифицированный алгоритм диагностики и ведения пациентов с МВС-Д был подробно разработан в зависимости от факторов риска тяжести заболевания.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования Аврусина И.С. отражают основные клинико-лабораторные проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей, определяют спектр необходимого клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с подозрением на МВС-Д.

В результатах диссертационной работы впервые в России демонстрируются основные отличия МВС-Д и болезни Кавасаки, что позволяет проводить дифференциальную диагностику между этими состояниями на основании простых тестов.

Достойным внимания является описание фенотипов МВС-Д в зависимости от поражения сердца.

В результатах исследования приводится характеристика тяжелых, жизнеугрожающих форм течения МВС-Д.

По результатам диссертационной работы разработаны персонализированные рекомендации по тактике диагностики, ведения и лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей в зависимости от наличия прогностических факторов риска.

Достоверность полученных результатов

Избранные методологические подходы отвечают целям и задачам исследования. Методы исследования современны и информативны.

Использованный клинический материал достаточен для высказанных предложений. Достаточный объём и репрезентативность выборки, распределение по группам и способы статистической обработки материала, тщательность и глубина проведённого анализа полученных результатов позволяют считать выводы и практические рекомендации достоверными.

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 клинике СПбГПМУ, Детской городской клинической больницы №5 им. Н.Ф. Филатова, клиники НИИ детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России, ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», Санкт-Петербург, а также стационаров Иркутска, Якутска, Калининграда и других городов России. Все пациенты соответствовали диагнозу МВС-Д, согласно критериям ВОЗ. В качестве сравнения приведены данные 147 пациентов с синдромом Кавасаки

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты работы включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов кафедры госпитальной педиатрии, для слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Результаты диссертационного исследования используются в работе стационаров города, таких как Клиника ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, СпбГУЗ «Детская городская больница № 1», ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Санкт-Петербург, Спб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», а также в работе практикующих ревматологов, инфекционистов, кардиологов, врачей интенсивной терапии.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени

кандидата наук, из которых 3 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.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Аврусина И.С. на тему «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» является комплексным научным исследованием, построена по традиционной схеме: введение, содержащее актуальность проблемы, цели и задачи исследования, научную новизну, практическую значимость, внедрение в практику, апробацию работы, публикации, сведения о структуре и объёме диссертации; литературный обзор, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, содержащий 166 источников, из них 150 публикаций в иностранной литературе.

Во *введении* обоснованы актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научно-практическая ценность и научная новизна работы, а также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В *литературном обзоре* представлены современные данные об этиологии, патогенезе и эпидемиологических особенностях мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19. Представлены оригинальные данные исследователей из разных стран мира о клинической картине и характере течения заболевания, а также данные крупнейших обзорных статей. Достоверно описаны существующие версии диагностических критериев мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Болезни Кавасаки посвящён отдельный раздел главы из-за сходства клинической картины МВС-Д с ней, также в этом разделе представлены

основные отличительные характеристики этих двух состояний. В последнем разделе главы представлены современные подходы к лечению мультисистемного воспалительного синдрома у детей. На мой взгляд автор недостаточно внимания уделил антитромботической терапии, в то время как дискуссия по поводу предпочтительного использования аспирина или гепаринов не закончена.

В целом обзор литературы логично изложен, читается с интересом, достаточно ёмко освещает проблему.

В главе «*Материалы и методы исследования*» доступно и информативно изложены основные методы и объём исследований, комплекс использованных методик, представлен дизайн исследования с описанием включенных пациентов. Описаны основные этапы проводившегося исследования.

В третьей главе представлены *результаты* собственных исследований, которые раскрывают особенности клинического течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей.

Результаты диссертационного исследования представлены основными демографическими, клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками МВС-Д. Обращает внимание, что автор не приводит подробного анализа поражения почек, хотя, судя по приведенным им данным оно встречалось у 28,9%, повышение уровня креатинина отмечено у 23% пациентов. Автором приводятся основные отличительные признаки МВС-Д и болезни Кавасаки, предлагается диагностический алгоритм для дифференциальной диагностики этих заболеваний, получивший название KMDscore.

Автором подробно и в новаторском ключе были проанализированы изменения в сердце у пациентов с МВС-Д, что является чрезвычайно актуальной проблемой. В научной среде нет единого мнения на проблему развития аневризм при МВС-Д, многие авторы считают наличие аневризм коронарных сосудов критерием изменения диагноза в пользу синдрома/болезни Кавасаки.

Автором были выделены 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. Анализ в подгруппах показал, что пациенты с изолированным поражением коронарных артерий имели типичные признаки болезни Кавасаки: более ранний возраст, тромбоцитоз и нормальный уровень ферритина.

Также, автором предложен алгоритм диагностики высокого риска поражения миокарда в структуре МВС-Д. Исследованы особенности поражения ЖКТ при МВС-Д и факторы с ним ассоциированные. Показано, что более половины (50,6%) пациентов с МВС-Д нуждаются в госпитализации в ОРИТ, описаны основные факторы, позволяющие идентифицировать группу пациентов с высоким риском тяжёлого течения МВС-Д, требующего госпитализации в ОРИТ: гепатомегалия, спленомегалия, Д-димер > 2568 нг/мл, тропонин > 10 пг/мл.

Персонализированные рекомендации разработаны по тактике диагностики и лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей.

В главе «Обсуждение результатов» проводится сравнение результатов диссертационного исследования с литературными данными, а также приводится несколько клинических примеров пациентов с МВС-Д.

Диссертация завершается *выводами и практическими рекомендациями*.

Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты рецензируемого исследования.

Список использованной литературы, содержит 166 источников, из них 150 публикаций в иностранной, и 16 в отечественной литературе. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 9 рисунками. Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованием информативных методов исследования. Достоверность работы обеспечена

достаточным количеством наблюдений и корректной статистической обработкой данных. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы.

В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В плане дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Как было представлено поражение почек у Ваших пациентов с МВС-Д и не является ли поражение почек фактором тяжести МВС-Д?
2. У какого количества детей с МВС-Д сформировались аневризмы коронарных сосудов, какого размера?

Заключение

Диссертационная работа Аврусина Ильи Сергеевича «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Костика М.М., является законченным научно-квалификационным трудом, в котором, на основании проведенных автором исследований, решена актуальная задача по описанию характеристик заболевания, а также разработке алгоритмов персонализированной диагностики различных форм МВС-Д, что имеет существенное значение для педиатрии.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости, глубине анализа, прикладному значению, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений и выводов, личному вкладу автора, количеству и качеству публикаций, диссертация 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 (со всеми изменениями и

Профессор кафедры детских болезней
Клинического института детского здоровья
им. Н. Ф. Филатова Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
главный внештатный детский
специалист-ревматолог Департамента
здравоохранения города Москвы
доктор медицинских наук, профессор
3.1.21. - Педиатрия
119991 г. Москва, ул. Трубецкая
дом 8, стр. 2; 8(495)609-14-00
e-mail: rektorat@mma.ru
Официальный сайт: <https://sechenov.ru>



Жолобова Е.С.

ПОДПИСАЮ ЗАВЕРЯЮ
Исключительно
14.11.22

