

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
ревматологии имени В.А. Насоновой»



Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

А.М. Лиля

«14» ноября 2022г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертационной работы 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 коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease – COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), стала одним из главных испытаний мирового здравоохранения последних лет и привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии взрослых и детей в целом и иммуновоспалительных ревматических заболеваний в частности. Накопленный ревматологами, особенно детскими ревматологами многолетний клинический опыт и результаты научных исследований в области иммунопатогенеза и терапии вторичных гемофагоцитарных лимфогистиоцитозов оказались исключительно востребованными в понимании сущности феномена мультисистемного

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Диссертационные советы
Вз. № 26 от 23.11.2022 г.
Приложение на — листах.

воспалительного синдром у детей, ассоциированного с инфекцией COVID-19 (MBC-Д).

С первых месяцев пандемии новой коронавирусной болезни, уже в апреле 2020 года, разными авторами по всему миру стали публиковаться серии клинических наблюдений заболевания, схожего по ряду клинических признаков с болезнью Кавасаки.

Несмотря на относительную редкость MBC-Д (1:4000 детей, перенесших инфекцию COVID-19), мультиорганность поражения, чрезвычайно быстрое развитие жизнеугрожающих осложнений, требующих неотложной госпитализации, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии, сложность дифференциальной диагностики и курации, риск летальных исходов наряду с продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции, поставили проблему MBC-Д в круг приоритетных направлений современной медицины. Целью лечения MBC-Д является подавление системного воспаления и снижение риска развития стойких нарушений функции недостаточности органов и систем с помощью применения высокодозной терапии кортикостероидами, терапии внутривенным иммуноглобулином, и в наиболее тяжёлых случаях - применения биологической антицитокиновой терапии. Разработка способов диагностики и дифференциальной диагностики MBC-Д, основанной на применении простых диагностических тестов и алгоритмов даст возможность минимизировать время до установления диагноза и назначения патогенетической терапии, что позволит уменьшить долю тяжелых пациентов, снизить потребность в применении дорогостоящих методов лечения, сократить сроки пребывания в стационаре, улучшить прогноз и исходы, а также снизить нагрузку на систему здравоохранения в условиях пандемии.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В данном диссертационном исследовании проанализирована выборка пациентов с полностью верифицированным диагнозом MBC-Д из разных центров Российской Федерации по единому алгоритму. Описаны клинические,

лабораторные и инструментальные проявления данного заболевания и особенности течения синдрома.

В результате тщательно спланированных методологии и дизайна исследования на основании сравнительного анализа клинико-лабораторных характеристик и подходов к лечению МВС-Д и болезни Кавасаки разработаны критерии дифференциальной диагностики этих состояний, послужившие основой создания индекса KMDscore.

Важным результатом проделанной авторами работы явилась детальная характеристика особенностей поражения сердечно-сосудистой системы с выделением четырех фенотипов МВС-Д, основанных на различных вариантах поражения сердца, а также разработаны критерии прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д.

Описана роль гемофагоцитарного синдрома, как интегрального критерия тяжести пациентов с МВС-Д, в том числе с поражением миокарда, что представляет исключительную актуальность как для современной медицины в контексте текущих вызовов. Связанных с продолжающейся пандемией новой коронавирусной болезни, оценки ее отсроченных последствий и осложнений, так и для дифференциальной диагностики с рядом наиболее тяжелых ревматических заболеваний детского возраста.

Подробно оценены факторы, связанные с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д, подтверждено, что поражение ЖКТ также является прогностическим фактором тяжёлого течения заболевания.

Совокупность полученных в ходе исследования результатов, высокий уровень избранных методов научного анализа позволил автору сформулировать персонифицированный алгоритм диагностики и ведения пациентов с МВС-Д в зависимости от факторов риска тяжести течения заболевания.

Результаты исследования оформлены в том числе в виде патента на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, позволяющего проводить дифференциальную диагностику с болезнью Кавасаки.

Выносимые на защиту положения, выводы и рекомендации являются достоверными и имеют несомненную новизну, теоретическую и практическую ценность.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, аргументированы, обоснованы и достоверны, что обеспечено достаточным числом наблюдений, чётко построенным методологическим подходом, а также использованием современных методов статистического анализа полученных в ходе исследования данных. Поставленная автором цель исследования раскрыта полностью, задачи выполнены. Автором подробно изложен дизайн исследования и критерии включения пациентов, этапы выполнения исследования сформулированы и изложены максимально логично и ёмко. Следует подчеркнуть высокий методологический уровень выполненной работы.

Применение автором современных методик статистической обработки данных позволило обосновать сделанные в работе выводы и сформулировать практические рекомендации. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Полученные выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Результаты диссертационного исследования Аврусина И.С. не противоречат ранее опубликованным данным как отечественных, так и зарубежных авторов и при этом расширяют и дополняют их.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, содержит введение, обзор литературы, главы «Материалы и методы исследования», «Результаты»,

обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста на русском языке, иллюстрирована 19 таблицами и 9 рисунками. Библиографический указатель содержит 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 обзоре литературы (**глава I**), изложенном на 33 страницах, представлены исчерпывающие по объему и характеру изложения современные данные о происхождении мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19, его связи с инфекцией SARS-Cov-2, результаты эпидемиологических исследований по этому вопросу и основные современные теории патогенеза данного состояния с отдельным разделом о предполагаемых механизмах повреждения миокарда при МВС-Д. Большой интерес представляют подробно изложенные актуальные данные о клинической картине, характере и вариантах течения заболевания в зависимости от этнической и расовой принадлежности пациентов по результатам исследователей, выполненных в разных странах мира, а также краткое содержание наиболее значимых обзорных статей и международных исследований по проблеме МВС-Д. Представлены существующие версии диагностических критериев мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Отдельный раздел главы посвящён болезни Кавасаки из-за сходства клинических проявлений МВС-Д с ней с указанием основных отличительных характеристик, необходимые для дифференциальной диагностики этих двух состояний. Специальный раздел главы освещает современные подходы к ведению пациентов с МВС-Д.

В **главе II** «Материалы и методы исследования» представлены дизайн исследования, описание включенных пациентов и использованных клинических, лабораторных и инструментальных параметров, а также описание методов

статистической обработки данных. Исследование проводилось в несколько этапов: на первом этапе проводилось описание общей 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 ранних предикторов поражения миокарда и разработка критериев для 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. Этапность выполнения работы с четко построенными логическими взаимосвязями между ними демонстрируют высокий методологический уровень и характеризуют автора как хорошо подготовленного и перспективного исследователя. В числе недостатков изложения главы, не умаляющих, однако, ценности работы, следует отметить недостаточно конкретное представление автором принципов формирования выборки пациентов, особенно в отношении болезни Кавасаки. При прочтении работы не сложилось полной ясности относительно того, были ли это пациенты одного центра либо разных стационаров Российской Федерации (аналогично группе МВС-Д), обследовались ли они в тех же хронологических рамках, ограниченных периодом 2020-2022 гг, что и основная группа пациентов с МВС-Д либо представляли группу «исторического контроля».

В **III главе** представлены результаты собственных исследований, где автором представлен подробный анализ изучаемой проблемы с наглядной демонстрацией, в том числе, в таблицах, что позволяет детально представить разные группы пациентов с МВС-Д.

Результаты диссертационного исследования описывают основные демографические, клинические, лабораторные и инструментальные характеристики МВС-Д. Также приводятся основные отличительные признаки МВС-Д и болезни Кавасаки, предлагается диагностический алгоритм - индекс,

получивший название KMDscore, служащий для дифференциальной диагностики МВС-Д и Болезни Кавасаки. В работе показано, что поражение сердца при МВС-Д является основным признаком, определяющим тяжесть течения заболевания. Также определены 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. Автором предложен алгоритм диагностики высокого риска поражения миокарда в структуре МВС-Д, показаны особенности поражения ЖКТ при МВС-Д и факторы с ним ассоциированные. Результаты исследования убедительно демонстрируют, что более половины (50,6%) пациентов с МВС-Д нуждаются в госпитализации в ОРИТ, а основными факторами, определяющими тяжесть заболевания являются поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений, а такие факторы, как гепатомегалия, спленомегалия, D-димер > 2568 нг/мл, тропонин > 10 пг/мл, позволяют идентифицировать группу пациентов с высоким риском тяжёлого течения МВС-Д, требующего госпитализации в ОРИТ. Разработаны персонализированные рекомендации по тактике диагностики и лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей.

В главе IV «Обсуждение результатов» проводится сопоставительный анализ полученных результатов с данными, уже описанными в литературе по данной тематике, из чего можно сделать вывод о высокой степени приоритетности выявленных автором закономерностей.

Диссертация завершается **выводами и практическими рекомендациями**. Выводы соответствуют поставленным задачам и полностью отражают результаты рецензируемого исследования. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертации и авторефератов – ГОСТ Р 7.0.11 – 2011, написана

хорошим литературным языком, легко читается, вызывая исключительный интерес к предмету исследования, побуждая к новым идеям последующих научных работ в данном направлении.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Выявленные автором особенности течения, клинических, лабораторных и инструментальных проявлений МВС-Д, сконцентрированные в виде простого и удобного в использовании метода дифференциальной диагностики МВС-Д и болезни Кавасаки, имеют важное значение для науки и практической медицины. Выделение определенных фенотипов МВС-Д в зависимости от характера поражения сердца, установленные в ходе исследования предикторы поражения миокарда и тяжёлого течения заболевания, требующего госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, можно однозначно отнести к числу приоритетных научных результатов с отчетливыми перспективами для дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику. Полученные в ходе исследования результаты позволят оптимизировать процесс диагностики и лечения пациентов с МВС-Д, что особенно важно в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции.

Результаты диссертационного исследования прошли широкую апробацию и неоднократно докладывались на отечественных и международных научных конференциях.

Выявленные в ходе исследования закономерности используются для образовательных целей и 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.

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах из перечня изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, в том числе три статьи цитируются в базе данных Scopus.

Среди печатных работ 3 опубликованы на английском языке, включая 2 полнотекстовых статьи 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).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Пациенты, наблюдавшиеся в педиатрическом отделении №3 СПбГПМУ, были осмотрены автором лично.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, полученных в диссертации

Результаты диссертационного исследования уже 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.

Также результаты диссертационной работы Аврусина И.С. могут быть рекомендованы для дальнейшего внедрения в клиническую работу педиатрических отделений стационаров и в амбулаторную службу для

максимально эффективного и раннего выявления пациентов с МВС-Д с проведением дифференциальной диагностики, оценкой риска тяжёлого течения заболевания и, с учётом имеющихся данных, своевременной и правильной маршрутизацией пациентов и оптимизацией применяемых методов диагностики и терапевтических подходов.

С полным основанием следует рекомендовать дальнейшее внедрение результатов диссертационного исследования в виде методических пособий и рекомендаций, руководств для врачей, научных статей и докладов на конференциях.

Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию диссертации нет. В процессе изучения диссертации возникло два вопроса:

1. Требуется более подробного уточнения, как осуществлялось формирование выборки пациентов из «группы сравнения», т.е. с болезнью Kawasaki, поскольку, как отмечено выше в рецензии, в главе «материалы и методы» эта часть работы представлена общими фразами, а при относительной редкости этой патологии число включенных пациентов весьма значительно (147 детей).
2. С учетом полученного автором уникального опыта важно его мнение по вопросу гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с МВС-Д, а именно, может ли этот феномен рассматриваться как состояние, сходное с первичным лимфогистиоцитарным гемофагоцитозом, либо как вторичный синдром активации макрофагов, напоминающий таковой при ряде ревматических заболеваний детского возраста.

Данные вопросы имеют дискуссионный характер и ответ на них не будет снижать положительную оценку выполненной диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Аврусина Ильи Сергеевича «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой

коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – педиатрия, выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Костика Михаила Михайловича, является законченной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, предложено решение важной научно-практической задачи по разработке алгоритмов диагностики, дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, а также подходов к терапии данного заболевания в зависимости от прогностических факторов риска, имеющей значение для практического здравоохранения в целом и, в частности, педиатрии и детской ревматологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Аврусина Ильи Сергеевича соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук согласно пп. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. – Педиатрия.

Диссертация Аврусина И.С. «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» и отзыв на нее обсуждены и утверждены на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (протокол №20 от 08.11.2022 г.).

Заведующий лабораторией ревматических
заболеваний детского возраста
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский

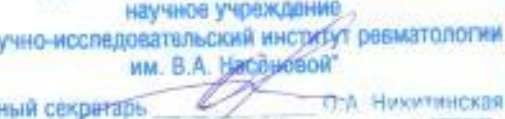
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
кандидат медицинских наук,



Никишина И.П.

3.1.21. - Педиатрия

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-исследовательский
институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.
+7 (495) 109-29-10
e-mail: sokrat@iramn.ru
Официальный сайт: <https://rheumatolog.su/>

Подпись	
ЗАВЕРЯЮ	
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»	
Ученый секретарь	

О.А. НИКИТИНСКАЯ

09.11.2022г.