

**УТВЕРЖДАЮ**  
Проректор  
по научной работе и инновациям  
ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  
д.м.н., доцент  
К.Б. Мирзаев



2024 г.

### **ОТЗЫВ**

ведущего учреждения – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Константиновой Юлии Евгеньевны на тему «Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

Актуальность диссертационного исследования Константиновой Ю.Е. обусловлена тем, что развитие мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей (МВС-Д) после перенесённой новой коронавирусной инфекции (COVID-19), сопряжено с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний. Несмотря на то, что на сегодняшний день МВС-Д встречается значительно реже, чем в период пандемии COVID-19, данный синдром продолжает представлять значительную проблему для практического здравоохранения, что связано как со сложностью ранней диагностики, так и с выбором оптимальной терапевтической тактики. Частота встречаемости данного синдрома может варьировать в зависимости от региона. Показатели заболеваемости в России не известны, что может быть

связано как с редкостью самой патологии, так и с сложностью верификации МВС-Д, характеризующегося схожестью проявлений в дебюте с рядом других заболеваний.

На настоящий момент известно, что МВС-Д – это гипериммунная реакция организма в ответ на инфекцию SARS-CoV-2, однако не все дети, переболевшие COVID-19, развивают МВС-Д, и не все случаи МВС-Д связаны с COVID-19. Вероятно, МВС-Д может развиваться и на фоне других инфекционных заболеваний. Точные механизмы, лежащие в основе развития МВС-Д в настоящий момент неизвестны, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований для полного понимания этиопатогенеза данного состояния.

Риск стремительного возникновения критических, жизнеугрожающих состояний при МВС-Д диктует необходимость совершенствования ранней диагностики данного заболевания, клиническая картина которого в начале заболевания не специфична и может включать: лихорадку, сыпь, конъюнктивит, увеличение лимфатических узлов, гастроинтестинальные явления, такие как рвота и диарея, боль в животе, а также сердечно-сосудистой системы (гипотония, шок, васкулит, коронарит, аневризмы коронарных сосудов и т.д.). Дифференциальная диагностика МВС-Д должна проводиться с другими состояниями, которые могут вызывать схожую клиническую картину, включая сепсис, болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и некоторые виды аллергических реакций.

Пациенты с МВС-Д требуют немедленного медицинского вмешательства с назначением своевременного и адекватного лечения в целях профилактики отдалённых последствий и летальных исходов.

Всё вышеперечисленное в сочетании с наличием единичных систематических обзоров по клинико-лабораторным особенностям МВС-Д обуславливает необходимость уточнения диагностической ценности различных симптомов и изменений лабораторных маркеров воспаления, в том числе в возрастном аспекте.

Ранняя точная диагностика МВС-Д, в том числе дифференциальная диагностика с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, на основании демографических, клинико-анамнестических и доступных лабораторных данных, а также выявление ранних предикторов поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д на современном этапе имеют несомненную медико-социальную значимость, что обуславливает актуальность диссертационного исследования.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Результаты выполненной работы могут применяться в различных разделах медицинской отрасли науки, прежде всего в клинической инфектологии. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе на соответствующих кафедрах медицинских ВУЗов. Разработанная диссертанткой математическая модель дифференциальной диагностики МВС-Д может использоваться в стационарах инфекционного и педиатрического профилей.

В диссертационном исследовании Константиновой Ю.Е. проведен всесторонний анализ анамнестических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с МВС в сравнении с больными с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, сопровождающимися сепсисом, на основании чего было доказано преобладание детей младшего школьного возраста и подростков, преимущественно девочек в гендерно-возрастной структуре заболевания, уточнены клинико-лабораторные критерии синдрома, а также были установлены прогностические маркеры развития тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д. В дополнение указаны иммунологические различия у пациентов с МВС-Д и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом (IL 2, IL 5, MIG, RANTES), а также обнаружены мутации в генах, связанных с развитием системных воспалительных заболеваний (IFIH1, ADA2, NOD2 2 мутации, MEFV).

В диссертационной работе доказано преимущество комплексного подхода к оценке различных клинических и лабораторных показателей с использованием статистического анализа с целью прогнозирования поражения сердечно-сосудистой системы, требующего назначения инотропной и вазопрессорной поддержки. Все это позволяет унифицировать интерпретацию полученных данных и минимизировать вероятность систематической ошибки. Важным вкладом в медицинскую практику является предложенный способ дифференциальной диагностики МВС-Д с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, что позволяет своевременно оптимизировать тактику терапии и улучшить исходы заболевания.

### **Значимость полученных соискателем результатов для развития инфектологии**

Полученные автором результаты исследования обобщают и дополняют представления о клинико-лабораторной семиотике МВС-Д на современном этапе. Доказано, что МВС-Д развивался преимущественно у подростков, в отличие от пациентов младшей возрастной группы с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом; были выявлены гендерные различия в группах, преобладание девочек было характерно для МВС-Д.

Показано, что в основе патогенеза МВС-Д лежит гипертрофированный иммунный ответ и, вероятно, генетическая предрасположенность, выявленные особенности в иммунологических показателях пациентов с МВС-Д и обнаруженные у них мутации в генах имеют важное значение для медицинской науки и практики.

Определены клинически значимые предикторы поражения сердечно-сосудистой системы, позволяющие своевременно назначать инотропную и

вазопрессорную поддержку и выделять группу диспансерного наблюдения у кардиолога.

Разработанный и запатентованный диссертанткой способ дифференциальной диагностики МВС-Д с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, создает предпосылки к оптимизации стартовой терапии, профилактике отдаленных последствий заболевания и снижению рисков инвалидизации.

Выявленные клинико-лабораторные особенности МВС-Д доказывают необходимость продолжения подобных исследований на популяционном уровне и целесообразность создания национальных клинических рекомендаций по диагностике и терапии МВС-Д.

Результаты исследования внедрены и используются в лечебно-диагностическом и педагогическом процессах в СПб ГБУЗ ДГБ №22 (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» (г. Иркутск), ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница №23 г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Положения диссертационной работы, вынесенные на защиту, обоснованы, вытекают из подробного анализа проблемы, отражают поставленные задачи. Степень их достоверности определяется достаточным объемом выборки обследованных больных, применением современных лабораторных, в том числе иммунологических, молекулярно-генетических, методов диагностики и адекватного статистического анализа. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Автором проведен детальный анализ демографических, эпидемиологических, анамнестических, клинических данных, результатов лабораторного обследования детей с МВС-Д, болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с

сепсисом. Приведены клинические примеры, демонстрирующие эффективность разработанного способа дифференциальной диагностики данных состояний.

Достоверность полученных данных подтверждается анализом репрезентативной выборки 109 человек, а их актуальность – проведением исследования в течение нескольких волн новой коронавирусной инфекции в период пандемии COVID-19, что достаточно для пилотной оценки клинико-лабораторных критериев МВС-Д в сравнении с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом.

Автором разработан способ дифференциальной диагностики МВС-Д с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, на основе комплексной оценки демографических, клинических и лабораторных показателей с использованием дискриминантного анализа. В ходе диссертационного исследования установлена высокая значимость и достаточная диагностическая эффективность предложенной модели. Точность диагностики в среднем характеризуется достоверностью 85,3%, для первой группы – 82,4%, второй – 88,0%, третьей – 86,0%.

Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов.

В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне и, несомненно, представляет ценность для клинической инфектологии.

Основные положения диссертации отражены в опубликованных работах – 12, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК. Получена приоритетная справка на патент на изобретение № 2019123073 от 17.07.19 г. «Способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2».

## **Структура и содержание работы**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 136 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, методологии исследования, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 30 отечественных и 122 зарубежных источника, из которых 82% - за последние 5 лет. Построение исследования продумано и логически отражает поставленную цель. Все главы написаны грамотно, с четким и подробным изложением материала, качественно оформлены, иллюстрированы 32 таблицами и 17 рисунками. Работа написана хорошим литературным языком, содержит небольшое количество опечаток. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам, сформулированы четко, хорошо аргументированы, подтверждены адекватным статистическим анализом.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, дает достаточное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы, иллюстрирован 5 таблицами и 1 рисунком.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования, выводы, практические рекомендации, разработанная математическая модель дифференциальной

диагностики МВС-Д с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, могут быть внедрены в практику работы детских амбулаторно-поликлинических отделений, инфекционных и клинко-диагностических отделений стационаров и включены в программы обучения педиатров и инфекционистов на циклах повышения квалификации и тематического усовершенствования.

Созданные валидизированные научно-обоснованные подходы к диагностике МВС-Д, позволяющие своевременно назначать терапию пациентам и, таким образом, профилактировать развитие отдаленных последствий заболевания, целесообразно применять педиатрам в практике оказания специализированной помощи детям.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Константиновой Ю.Е. нет. Имеющиеся единичные стилистические неточности не влияют на общую положительную оценку работы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Константиновой Юлии Евгеньевны на тему: «Клинко-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для инфектологии – разработаны критерии дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, а также критерии



прогноза поражения сердечно сосудистой системы у детей на основании клинико-лабораторных характеристик.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация Константиновой Юлии Евгеньевны полностью соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции Постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Константинова Ю.Е. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Константиновой Юлии Евгеньевны обсужден и утвержден на научной конференции кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 4 от « 2 » мая 2024 года.

Мазанкова Людмила Николаевна  
 Доктор медицинских наук (3.1.22. Инфекционные болезни)  
 Профессор  
 Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней  
 ФГБОУ ДПО РМАНПО  
 Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Мазанкова Л.Н

Подпись д.м.н., профессора Мазанковой Людмилы Николаевны заверяю:

Ученый секретарь  
 ФГБОУ ДПО РМАНПО  
 Минздрава России  
 Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А

**Информация о лице, утвердившем отзыв ведущей организации**

Мирзаев Карин Бадавиевич

Доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Проректор по научной работе и инновациям

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Мирзаев К.Б.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО «РМАНПО»  
Минздрава России  
Доктор медицинских наук, профессор



Чеботарёва Т.А.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России); 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, 8 (499) 252-21-04; e-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

Web-сайт: <http://www.rmapo.ru>