

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Ольги Ивановны Афанасьевой
на диссертационную работу Константиновой Юлии Евгеньевны
на тему «Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная
диагностика мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного
с SARS-CoV-2», предоставленной на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни в
диссертационный совет 21.2.050.02,
созданный при ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Актуальность темы

В представленном диссертационном исследовании затронута проблема медицинской науки в целом и инфектологии в частности, а именно, проблема мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей (МВС-Д), который является достаточно новой и, в связи с этим, до конца неизученной патологией. Заболевание может развиваться при любых инфекциях, включая новую коронавирусную Covid-19, и характеризуется гипервоспалительным иммунным ответом с поражением 2 и более органов и систем. Около 50-80% детей с МВС-Д требуют экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием неотложных состояний. Летальность достигает 2%. В настоящее время МВС-Д не имеет точных критериев диагностики и скорее является диагнозом исключения. Поэтому изучение клинико-лабораторных особенностей МВС-Д и выявление дополнительных критериев дифференциальной диагностики синдрома является чрезвычайно актуальной проблемой, решение которой должно способствовать снижению неблагоприятных исходов заболевания.

В настоящий момент недостаточно изучены патогенетические и иммунологические аспекты развития МВС-Д, в частности нарушение цитокиновой регуляции. Практически отсутствуют сведения о генетической предрасположенности к его развитию, что обуславливает актуальность диссертационной работы Константиновой Ю.Е.

Диссертационная работа Константиновой Юлии Евгеньевны, посвященная разработке подходов к ранней диагностике МВС-Д на основании комплексного анализа демографических, клинических и лабораторных данных, является актуальным научным исследованием с большой теоретической и практической значимостью. Исследование выполнено в Детском научно-клиническом центре инфекционных

болезней и в полной мере соответствует шифру специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

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

Подробный анализ современной литературы позволил диссертантке получить представление о состоянии изучаемой проблемы, определить цель, задачи и методы исследования. Методология диссертационной работы основана на использовании методов научного поиска с применением систематизированного подхода с позиции доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленными целью и задачами. Диссертационная работа основана на результатах сравнительного обсервационного ретроспективно-проспективного исследования.

Автором проведен анализ 109 историй болезни детей с МВС-Д, болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, осложненных сепсисом. Достоверность представленных данных обусловлена тщательным планированием дизайна работы, продуманным использованием критериев включения пациентов, корректным формированием групп сравнения и применением необходимых методов исследования в соответствии с поставленными задачами. В работе проведена адекватная статистическая обработка полученных результатов с применением общепринятых методов одномерной описательной статистики, а также современных многомерных методов анализа в соответствии с принципами доказательной медицины. Достаточный объем выполненных исследований и грамотный медико-статистический анализ позволяют судить о высокой значимости результатов работы.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования. Практические рекомендации конкретные, логично вытекают из результатов проведенной работы.

Выводы, сформулированные автором, соответствуют поставленным задачам, хорошо аргументированы и обоснованы, поскольку основаны на достаточном объеме обследования, проведенного на высоком методическом уровне.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна представленной работы не вызывает сомнений и обусловлена, в первую очередь, использованием комплекса современных методов исследования.

В диссертации разработаны критерии ранней дифференциальной диагностики МВС-Д при болезни Кавасаки и инфекционных заболеваниях, протекающими с сепсисом, с учетом гендерно-возрастных, анамнестических и клинико-лабораторных отличий.

Выявлены различия в показателях уровня некоторых цитокинов, хемокинов, факторов роста у пациентов с МВС-Д и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом.

Определена роль генетических мутаций, обнаруженных у пациентов с МВС-Д при инфекционных заболеваниях, включая коронавирусную инфекцию Covid-19.

Установлено, что дети, перенесшие МВС-Д, требуют диспансерного наблюдения и контрольного обследования после выписки из стационара вне зависимости от тяжести течения заболевания в остром периоде в связи с риском развития отдаленных последствий заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные автором данные имеют существенное значение для науки и практической медицины.

Убедительно показано, что в большинстве случаев МВС-Д протекает в тяжелой форме и характеризуется разнообразной клинической картиной, в том числе с поражением сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, требует госпитализации таких пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также мультидисциплинарный подход с привлечением педиатров, инфекционистов, кардиологов и других специалистов.

Впервые выявленные иммунологические и генетические маркеры МВС-Д дают основания для дальнейшего уточнения патогенез заболевания и являются научным обоснованием совершенствования тактики ведения пациентов.

Предложена тактика наблюдения за реконвалесцентами МВС-Д, даны сроки и методы обследования пациентов узкими специалистами на амбулаторном этапе после выписки из стационара.

Разработан способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2. Применение предложенного способа дает возможность установить диагноз на ранних сроках заболевания и своевременно корректировать терапию.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные положения диссертационного исследования представлены и обсуждены в ходе работы 5 конференций всероссийского и международного уровня, основные результаты опубликованы в 12 научных работах, в том числе в 5 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, также оформлена заявка на изобретение.

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).

Структура и содержание диссертации

Диссертация Константиновой Ю.Е. является завершенным квалификационным трудом. Исследование изложено на 136 страницах и включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследования», 4 главы, содержащие результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 32 таблицами, 17 рисунками; список литературы, который включает 152 источников – 30 отечественных, 122 зарубежных авторов.

Во введении четко сформулированы цель, задачи, приведены научная новизна, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы представлены актуальные сведения о состоянии изученности проблемы МВС-Д. Подробно рассмотрены различные аспекты эпидемиологии МВС-Д, даны современные представления о патогенезе заболевания, в том числе подробно разобраны существующие теории механизма развития синдрома. Автором проанализированы имеющиеся литературные данные по клинической картине и лабораторным маркерам заболевания с акцентом на диагностическую информативность различных признаков. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики МВС-Д с другими схожими состояниями на основании демографических, клинико-анамнестических и лабораторных данных. Обзор литературы отличается последовательным изложением и использованием литературного языка.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» содержатся исчерпывающие сведения о группах пациентов, применяемых методах клинико-лабораторного обследования – клиническом мониторинге, лабораторной, инструментальной диагностике, используемых методах статистического анализа. В диссертационном исследовании автор применяет строгие критерии отбора пациентов, что повышает объективность полученных результатов. Методология исследования адекватна поставленным цели и задачам, основана на анализе достаточного количества пациентов, комплексном подходе к интерпретации результатов клинико-лабораторного обследования, а также на грамотной статистической обработке полученных данных.

В главе 3 «Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с МВС-Д, болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом» приведена общая характеристика пациентов разных групп, подробно представлена сравнительная клиническая, лабораторная, этиологическая и инструментальная характеристика пациентов с МВС-Д, болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом. В частности, установлены демографические отличия для пациентов с МВС-Д и полиморфизм клинической картины заболевания с преимущественным поражением кожных покровов и слизистых оболочек, сердечно-сосудистой системы. Проведен анализ результатов этиологического обследования пациентов разных групп, выявлены маркеры бактериальных и вирусных инфекций у детей с МВС-Д, даны объяснения полученным результатам. В данной главе автором проанализированы отдаленные последствия пациентов с МВС-Д, на основании чего даны рекомендации по тактике наблюдения детей после выписки из стационара. Полученные результаты хорошо обоснованы, структурированы и могут служить основой для дальнейшего изучения клинических и лабораторных особенностей МВС-Д.

В главе 4 «Прогностические критерии тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д» приведены сравнительная клиническая, лабораторная, этиологическая и инструментальная характеристика пациентов с МВС-Д, получавших и не получавших инотропную и вазопрессорную поддержку, разработаны критерии, позволяющие предположить характер течения МВС-Д, что в конечном итоге определяет необходимость интенсивного наблюдения пациента и своевременного назначения терапии инотропами и вазопрессорами.

В главе 5 «Иммунологические и генетические параметры у пациентов с МВС-Д» приведены результаты иммунологического обследования пациентов с МВС-Д и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом в сравнении со здоровыми детьми, а именно, уровня цитокинов, хемокинов и факторов риска в острый период и период реконвалесценции, а также описаны обнаруженные мутации в генах, связанные с развитием МВС-Д.

В главе 6 «Поэтапное моделирование дифференциальной диагностики МВС-Д, болезни Кавасаки и инфекционных заболеваний, протекающих с сепсисом» приведен усовершенствованный алгоритм дифференциальной диагностики описанных заболеваний на основании их клинико-лабораторной характеристики. Построение статистически значимой модели позволило доказать, что комплексный анализ клинических и лабораторных данных имеет преимущества по сравнению с изолированной оценкой, позволяя в ранние сроки и достаточно эффективно прогнозировать МВС-Д.

В обсуждении обобщены основные результаты научного исследования, подведены его итоги, отражающие достижение цели и решение поставленных задач. Также автор достаточно подробно проанализировал полученные в исследовании результаты в аспекте современных литературных данных и предложил для них возможные научно-обоснованные объяснения.

Выводы (всего 5) обоснованы, вытекают из материалов диссертации, соответствуют цели и результатам выполненного исследования. Представлены практические рекомендации (всего 5), использование которых позволяет усовершенствовать диагностику МВС-Д, способствуя улучшению исходов заболевания.

Содержание автореферата отражает все основные результаты исследований, написан логично и грамотно.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Общая оценка диссертационной работы Константиновой Юлии Евгеньевны положительная. Хочется отметить комплексный подход к изучению проблемы МВС-Д с применением доступных в клинической практике методов исследования, а также интерпретацию полученных данных в соответствии с принципами доказательной медицины, что, несомненно, повышает практическую ценность работы.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

В качестве научной дискуссии автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли в ходе рецензирования диссертации:

1. В рамках настоящего исследования изучали ли Вы отдаленные последствия у пациентов с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом?

2. Какова причина большой разницы в возрасте между пациентами с болезнью Кавасаки и МВС-Д?

3. При какой из 2 нозологических форм, МВС-Д и инфекционных заболеваний, осложненных сепсисом, были обнаружены более выраженные изменения в уровне иммунологических маркеров?

Следует подчеркнуть, что заданные вопросы не умаляют значение результатов диссертации, но свидетельствуют о ее высокой практической значимости и перспективности дальнейшей разработки данной темы.

Заключение

Диссертация Константиновой Юлии Евгеньевны на тему «Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2», выполненная под руководством доктора медицинских наук Вильниц Аллы Ароновны, и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни, является законченным научным квалификационным исследованием, имеющим большое научное и практическое значение в решении актуальной проблемы МВС-Д, в диссертационном исследовании разработаны и обоснованы подходы к интерпретации клинико-anamnestических данных, результатов лабораторного обследования заболевания, что имеет существенное научно-практическое значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа Константиновой Юлии Евгеньевны полностью соответствует требованиям пункта 9 постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 «О

порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») в действующих редакциях, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Константинова Юлия Евгеньевна достойна присуждения искомой степени по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

На обработку и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных согласна.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, заведующий отделением респираторных вирусных инфекций у детей федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Ольга Ивановна Афанасьева

Дата: 25 апреля 2024 года

Подпись д.м.н. О.И. Афанасьевой заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НИИ гриппа им.
А.А.Смородинцева» Минздрава России




к.м.н. Т.Г. Лобова

Дата: 25 апреля 2024 года

Сведения об организации: федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес организации: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17; телефон: 8 (812) 499-15-00; адрес электронной почты: olga-afanaseva57@mail.ru; сайт организации: <https://www.influenza.spb.ru/>