

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Самодовой Ольги Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) Минздрава России о диссертационной работе Константиновой Юлии Евгеньевны «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

Диссертационная работа Константиновой Юлии Евгеньевны посвящена решению актуальной задачи дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей (МВС-Д) с фенотипически сходными заболеваниями – болезнью Кавасаки (БК) (Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Кавасаки)) и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом.

В апреле 2020 года в Великобритании появились первые сообщения о случаях заболевания у детей, которое сопровождалось признаками гипервоспалительного ответа, этиологически связанного с SARS-CoV-2 и похожего на неполную форму БК или синдром токсического шока, а в мае 2020 года была опубликована статья с описанием 8 случаев заболевания. Трудности проведения дифференциального диагноза МВС-Д с БК, сепсисом, особенно осложненным синдромом септического шока (СШ) у пациента в ургентном состоянии обусловлены с одной стороны сходством клинической картины заболеваний, протекающих с синдромом системного воспалительного ответа, с другой стороны – лимитом времени на проведение дифференциальной диагностики, так как летальный исход у пациента с сепсисом, осложненным СШ, может наступить в течение нескольких часов от начала заболевания, тогда как тактика терапии пациентов различна.

Задача создания четкого алгоритма диагностики МВС-Д и выделения группы риска пациентов, у которых на основании клинико-лабораторных характеристик можно прогнозировать тяжелое поражение сердечно сосудистой системы, повышающее риск неблагоприятного исхода и серьезных осложнений, все это актуализирует обращение

Константиновой Юлии Евгеньевны к поиску дополнительных критериев дифференциальной диагностики МВС-Д и созданию математической прогностической модели в форме линейных дискриминантных функций для дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и сходных инфекционных заболеваний, протекающих с сепсисом.

Уникальностью работы является комплексная оценка не только клинико-лабораторных данных, но и иммунологических и генетических детерминант, которые являются дополнительными критериями для дифференциальной диагностики, расширяют представления о патогенезе данного синдрома и определяют перспективы дальнейших исследований о роли SARS-CoV-2 в патологии человека, в том числе в качестве как триггера аутовоспалительных заболеваний.

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

Достоверность научных положений и выводов автора диссертации подтверждается всесторонним изучением и анализом актуальной отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме МВС-Д, что позволило обосновать правильную постановку цели исследования, сформулировать задачи и определить методологию и дизайн исследования, который отличается логической структурой, тщательным планированием объема и спектра проводимых исследований, выбором корректных методов статистического анализа для получения аргументированных и обоснованных выводов.

Автором проведено клиническое наблюдение 109 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, которые находились на стационарном лечении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозами МВС-Д, БК и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом в период с 01.2017 по 12.2022 гг. Использование строгих критериев включения, согласно российским клиническим и методическим рекомендациям, адекватный статистический анализ с применением современных методик обусловили высокую достоверность полученных результатов и выводов. Выносимые на защиту положения являются логическим обобщением диссертации и полностью отражают ее научную и практическую значимость. Выводы сформулированы четко, практически соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают критерии дифференциальной диагностики МВС-Д с БК и инфекционными заболеваниями,

протекающими с сепсисом, а также рекомендации по тактике ведения пациентов с МВС-Д после выписки из стационара.

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

Автором представлен научно обоснованный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики МВС-Д с БК и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом на основе анализа комплекса клинических и параклинических данных.

Впервые с помощью линейного дискриминантного анализа разработана математическая модель и получены дискриминантные функции, которые помогают объективно диагностировать и дифференцировать заболевания, имеющие сходные фенотипические признаки МВС-Д, БК и генерализованные инфекционные заболевания с сепсисом.

Научным результатом исследования явилась разработка критериев прогноза развития тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д, требующего проведения инотропной и вазопрессорной поддержки.

Автором получены новые научные знания о роли генетических факторов в патогенезе МВС-Д, выявлены гены, мутации в которых предрасполагают к развитию системных воспалительных заболеваний и реализации гипервоспалительной реакции, что расширяет представление о механизмах развития синдрома.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационного исследования обоснована тем, что в нем разработаны методологические основы диагностики и дифференциальной диагностики МВС-Д в направлении от симптома к болезни. Практическая значимость работы определяется широтой области практического применения полученных результатов об особенностях клинических проявлений МВС-Д, что особенно важно для пациента в ургентном состоянии на разных этапах оказания медицинской помощи (догоспитальном, госпитальном - в учреждениях первого-второго уровня, специализированных). Использование математической модели ранней дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и генерализованных инфекционных заболеваний с сепсисом, доступно в любой

медицинской организации, а полученные дискриминантные функции помогают объективно классифицировать данные заболевания.

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, включённых Высшей аттестационной комиссией России в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание учёной степени кандидата и доктора наук, 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 Нижегородской области «Инфекционная клиническая больница №23 г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

Структура и содержание диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена 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. Библиографический указатель включает 152 источника (30 отечественных и 122 зарубежных авторов).

Во введении обоснована актуальность темы научной работы, ее научно-практическая ценность и научная новизна, сформулированы цели и задачи, методы их решения, научные положения, выносимые на защиту.

В первой главе автором представлен детальный обзор актуальных публикаций и выполненных исследований, посвященных различным аспектам мультисистемного воспалительного синдрома (МВС-Д). В структурированной форме рассмотрены вопросы эпидемиологии, теории и гипотезы патогенеза МВС-Д, включающие иммунологические и генетические аспекты. Представлены актуальные критерии диагностики МВС-Д, БК, сепсиса и синдрома токсического шока, клинико-лабораторная характеристика заболевания, отражены проблемы и нерешенные вопросы дифференциальной диагностики

МВС-Д. Достоинством раздела является использование автором результатов мета-анализов и систематических обзоров по теме исследования. Обзор написан хорошим литературным языком, грамотно и логично освещает проблему МВС-Д, читается легко.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлен дизайн научного исследования, подробная характеристика групп пациентов, используемые клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, методы статистического анализа данных.

Лабораторное обследование пациентов включало не только гематологические, биохимические, серологические, бактериологические, инструментальные методы, но и иммунологические и молекулярно-генетические с определением уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови пациентов, а также генетическое обследование (полноэкзомное секвенирование с биоинформатическим анализом полученных данных), что позволило комплексно подойти к решению поставленных задач и представить научно обоснованные выводы. Подробно описаны методы статистического анализа данных, критерии для сравнения групп пациентов. Использованные методы адекватны поставленной цели и задачам исследования.

В главе 3 «Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с МВС-Д, БК и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом» представлены результаты собственных исследований, дана общая характеристика и сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных трех групп пациентов. Проведен анализ сопутствующей патологии пациентов. Детальное описание клинических симптомов и параклинических данных пациентов с МВС-Д, БК и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, позволило выделить наиболее значимые параметры для включения в алгоритм дифференциальной диагностики.

Катамнестическое наблюдение пациентов с МВС-Д и углубленное обследование состояния здоровья детей позволило выявить отдаленные последствия заболевания у детей с МВС-Д, в виде депрессии, астеноневротического синдрома, тромбоцитопатии, поражения сердечно-сосудистой системы, дебюта аутоиммунного заболевания и обосновать целесообразность диспансерного наблюдения после выписки из стационара.

В главе 4 «Прогностические критерии тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д» автор представляет результаты анализа двух групп пациентов с

МВС-Д: получавших и не получавших инотропную и вазопрессорную поддержку. Проведенные автором исследования показали, что среди факторов, ведущих к неблагоприятному течению заболевания у пациентов с МВС-Д, ключевую роль играло поражение сердечно-сосудистой системы, проявляющееся острым развитием артериальной гипотензии, нарушениями сердечного ритма, что являлось показанием для госпитализации пациента в ОРИТ. В 52,3% случаев возникающие сердечно-сосудистые нарушения требовали назначения инотропной и вазопрессорной поддержки. Анализ клинико-лабораторных данных двух групп пациентов позволил выделить клинические и лабораторные прогностические критерии риска поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов для обоснования активного динамического контроля и коррекции терапии с целью профилактики кардиальных осложнений.

В главе 5 «Иммунологические и генетические параметры у пациентов с МВС-Д» представлены результаты изучения профиля цитокинов, хемокинов и факторов роста в группах пациентов с МВС-Д и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, а также обнаруженные мутации в генах пациентов с МВС-Д. Полученные автором данные с одной стороны вносят вклад в расширение знаний о патогенезе синдрома, с другой – являются дополнительными дифференциально-диагностическими критериями для оптимизации ранней диагностики МВС-Д и прогноза его отдаленных последствий.

В главе 6 «Поэтапное моделирование дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и инфекционных заболеваний, протекающих с сепсисом» отражены результаты решения одной из задач исследования – усовершенствовать алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д. Результатом решения этой задачи стало выявление значимых для дифференциальной диагностики предикторов с помощью множественного дискриминантного анализа и разработка прогностических моделей с их последующей проверкой.

В главе «Обсуждение результатов» автор кратко представляет основные научные и практические результаты, отражающие принципиальные итоги работы, сопоставляет их с уже опубликованными данными отечественных и зарубежных авторов, логически излагает установленные закономерности и доказывает обоснованность выводов и рекомендаций.

Выводы обоснованы, соответствуют задачам и отражают результаты и решение задач исследования. Практические рекомендации соответствуют выводам и основным положениям работы. Автореферат включает основные положения диссертации и результаты исследования. Личный вклад автора в решение научной задачи не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по рецензируемой работе нет.

При рецензировании работы возникли следующие **вопросы** (в порядке дискуссии):

1. В главе «Материалы и методы исследования» автором указано, что размер выборки предварительно не рассчитывался. Является ли выборка пациентов, включенных в исследование, репрезентативной?
2. Помимо классической формы, болезнь Кавасаки может протекать как «неполная форма». В исследование были включены 25 детей с болезнью Кавасаки. Были ли в этой группе пациенты с «неполной формой», что могло повлиять на частоту симптомов и выбор предикторов для дифференциальной диагностики?
3. В большинстве исследований, посвященных мультисистемному воспалительному синдрому, имеет место небольшое преобладание мальчиков. В проведенном исследовании среди пациентов с МВС-Д мальчиков было в 2,2 раза меньше, чем девочек. Как Вы можете объяснить преобладание девочек в группе детей с МВС-Д?

Заключение

Диссертационная работа Константиновой Юлии Евгеньевны «Клинико-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, имеющей большое научное и практическое значение в решении актуальной задачи ранней диагностики и дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2.

Диссертационная работа Константиновой Ю.Е., выполненная под руководством доктора медицинских наук Аллы Ароновны Вильниц, соответствует требованиям пункта 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самодова Ольга Викторовна

«заверяю» Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент  Бондаре

Бондаренко Елена Георгиевна

Сведения об организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес организации: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д.51; телефон: 8(8182)285791; адрес электронной почты: info@nsmu.ru; сайт организации: <https://nsmu.ru>