

ОТЗЫВ

официального оппонента члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Балыковой Ларисы Александровны на диссертационную работу Курбановой Седы Хасановны «Характеристика, факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятных исходов у детей с болезнью Кавасаки», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Актуальность темы Болезнь Кавасаки (БК) – остропротекающее системное заболевание с генерализованным поражением средних и мелких артерий (что особенно важно, коронарных и мозговых артерий), с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. В настоящее время БК регистрируется более, чем в 60 странах мира. Распространенность БК наиболее высока среди детей из восточной Азии и с островов Тихоокеанского побережья. Первый случай БК в России был выявлен в 1980 году, а наиболее значимый вклад в изучение болезни в России внесли Г.А.Лыскина, Л.В.Брегель и О.Г.Ширина. В последние годы в крупных городах России заболевание диагностируется все чаще, однако официальных эпидемиологических данных по распространенности БК в центральной России в настоящее время нет. Более того, не определены генетические факторы, способствующие развитию и тяжелому течению заболевания у российской популяции детей. Учитывая, что в настоящее время БК признана ведущей причиной приобретенных структурных заболеваний сердца, в частности, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и внезапной смерти, у детей, подростков и молодых взрослых, изучение вариантов поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Кавасаки, их прогноза, и определение предикторов, в том числе генетических, неблагоприятного исхода заболевания у детей представляет несомненную актуальность.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Глубокий анализ данных литературы о рассматриваемой теме, значительное число (188) пациентов, включенных в когортное проспективное сравнительное клиническое исследование, современные методики обследования, коррективное использование способов статистической обработки результатов (адекватных цели, задачам исследования и характеру выборки), делают полученные данные достоверными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов. Достоверность полученных результатов определяется адекватностью методик, использованных в работе, заявленной цели и задачам, а также корректной статистической обработкой результатов и их широким обсуждением в научном сообществе. Автором опубликовано 12 печатных работ по теме диссертационного исследования, из них 10 научных статей в

журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 10 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Новизна работы обусловлена всесторонним изучением проблемы с тщательным анализом данных 15 отечественных и 183 зарубежных источников литературы, постановкой и решением принципиально отличных от уже реализованных другими исследователями задач. Выбор темы представленной диссертации является обоснованным. Исследований, посвященных изучению факторов риска (в том числе, генетических) поражения сердечно-сосудистой системы и предикторам неблагоприятных исходов у детей с БК недостаточно.

Научная новизна полученных результатов. В ходе проведенного Курбановой С.Х. исследования в реальной клинической практике впервые установлена частота и структура поражения ССС у пациентов с БК, которые предложено разделить на коронарные – коронарит, эктазии и аневризмы коронарных артерий и некоронарные – миокардит, перикардит, недостаточность митрального клапана; аневризмы системных артерий; тромбозы. Проведены клиничко-морфологические сопоставления исходов коронарного и миокардиального повреждения при БК на основании данных аутопсии.

Выявлены клиничко-anamнестические и лабораторно-инструментальные факторы риска и маркеры поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) в остром периоде БК и факторы риска поражения коронарных артерий (КА). Установлены предикторы развития неблагоприятных исходов заболевания, включая формирование аневризм КА в отдаленном периоде БК и летальные исходы. Установлены уровни натрийуретических пептидов (прещёственников N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа и предсердного натрийуретического пептида – NTproBNP и proANP), ассоциированные с риском развития неблагоприятных исходов БК. Определены особенности полиморфизма генов-кандидатов развития БК и коронарных аневризм в популяции детей Москвы и Московской области.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Автором проведена оценка анамнестических, клинических, лабораторных, иммуно-генетических и инструментальных данных у 188 детей с болезнью Кавасаки. Выделены следующие факторы риска поражения КА в острый период БК: мужской пол; развитие болезни Кавасаки в сентябре; введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) после 7 дня болезни; значительное повышение натрийуретических пептидов в сыворотке крови. Установлено, что неблагоприятные исходы БК в острый/подострый периоды обусловлены развитием кардита, острого некротизирующего васкулита с дилатацией, и аневризмами КА и окклюзионным тромбозом. Показано, что предикторами неблагоприятного исхода БК, включая формирование отдаленных коронарных аневризм и летального исхода,

являются дебют БК в сентябре октябре; наличие коронарных и некоронарных изменений в острый период БК; высокие уровни предсердного и мозгового натрийуретического пептида и его провещественника. Установлены особенности полиморфизмов генов при болезни Кавасаки, из которых:

- гомозиготный генотип СС по полиморфизму -159 С>Т гена *CD14* может рассматриваться в качестве генетического маркера развития БК и фактора риска развития оневризм КА;

- гомозиготный генотип ТТ по полиморфизму *CRP* 3872 С>Т, гетерозиготный генотип СТ по полиморфизму -159 С>Т *CD14* и гетерозиготный генотип ГА по полиморфизму гена *FGB* могут рассматриваться как факторы, снижающие риск развития БК.

Содержание диссертации.

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 195 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 104 таблицами и 12 рисунками. В библиографическом списке содержится 198 источников, из них 15 на русском языке.

Во «Введении» автором обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, описана научная новизна и научно-практическая значимость исследования, представлены положения, выносимые на защиту, указана степень достоверности и апробация исследования, представлены общие данные о диссертации, дана характеристика личного вклада автора в проведенное исследование. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует.

Обзор литературы изложен на 20 страницах и отражает современные представления об истории изучения, распространённости, этиологии, патогенезе, генетических аспектах, клинической картине, подходах к диагностике и лечению болезни Кавасаки у детей. Обзор структурирован, информативен и содержит достаточное количество современных данных по этиологии заболевания, в том числе генетические аспекты, клинической картине, поражению ССС, а также по лечению болезни Кавасаки.

Во второй главе дана подробная характеристика пациентам и методам исследования. Четко сформулирован дизайн исследования, критерии включения и исключения, дана характеристика групп, описаны лабораторные и инструментальные методы, использованные в работе. Не совсем понятно деление всех 188 пациентов на подгруппы в зависимости от вовлечения коронарных артерий: 3В – пациенты без поражения КА (n = 127) в остром периоде БК и 3А – пациенты с поражением КА (n = 61) в остром периоде БК. Хотя на предыдущем этапе дети уже были поделены на подгруппы 2А – пациенты с поражением ССС (n = 92) и 2В - пациенты без поражения ССС (n = 96) и логичнее было бы разделить именно подгруппу 2А. Не описано применение МРТ сердца для диагностики миокардита.

Особый интерес представляют оценка уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа и предсердного натрийуретического пептида в остром периоде БК, а также генетическое исследование. Обращает на себя внимание подробное изложение в данной главе принципов статистической обработки полученных результатов.

Глава 3 представляет собой изложение результатов собственного исследования и содержит подробную клиническую и лабораторную характеристику острого периода БК в современных условиях, включая структуру сердечно-сосудистых проявлений и клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах. Непонятно, на основании каких критериев диагностировалось поражение ССС, если ЭКГ проводилась 81 ребенку, натрийуретические пептиды - 41, а тропонин - 35 из 188? Проведена лабораторно-инструментальная характеристика острого периода БК, определена структура поражения сердечно-сосудистой системы и исходов заболевания. Причиной летального исхода у всех представленных пациентов была острая коронарная недостаточность в результате острого окклюзионного внутрикоронарного тромбоза.

В главе 4 проведено исследование с целью выявления факторов риска, маркеров поражения ССС в остром периоде БК и предикторов неблагоприятных исходов заболевания. Раздел 4.1 содержит сравнительную характеристику пациентов с БК с поражением и без поражения ССС. Показано, что лабораторными маркерами поражения ССС в остром периоде по результатам исследования являются повышение уровня КФК-МВ, прокальцитонина и pro-ANP. Более высокие показатели ферритина, значимо чаще выявляемые мезаденит и серозит брюшной полости по данным УЗИ могут свидетельствовать о более выраженном системном воспалении у пациентов с поражением сердца.

В подглаве 4.2. проведена сравнительная характеристика пациентов с поражением и без поражения коронарных артерий с целью выявления факторов риска их поражения в остром периоде. Определены следующие факторы риска повреждения КА: мужской пол, развитие БК в сентябре; введение ВВИГ после 7 дня от дебюта БК (что требует пересмотра рекомендаций по срокам оптимального введения ВВИГ). Повышение уровней тропонина I и натрийуретических пептидов (proANP > 0,95 и NT-proANP > 780 пг/мл) расценены автором как маркеры поражения КА.

Подглава 4.3 посвящена определению предикторов развития неблагоприятных исходов БК. Доказано, что таковыми, включая формирование отдаленных (спустя 8 недель от дебюта заболевания) аневризм и летальный исход) являются дебют заболевания осенью; отсутствие поражения глаз; наличие коронарных и некоронарных изменений сердечно-сосудистой системы в острый период болезни. Пороговые уровни натрийуретических пептидов в остром периоде болезни Kawasaki, статистически значимые для определения риска развития неблагоприятных исходов, составляют: для NT-proBNP - более 984 пг/мл (с чувствительностью 79%, специфичностью 84,8% и общей прогностической ценностью 82,9%);

для proANP – более 1,015 нмоль/л (с чувствительностью 87,5%, специфичностью 75,8% и общей прогностической ценностью 78,0%).

Глава 5 посвящена изучению влияния ответа на терапию ВВИГ на частоту и структуру поражения ССС при болезни Кавасаки. Резистентность к первой дозе иммуноглобулина является фактором риска поражения ССС в острый период БК. У детей с резистентностью к первому применению ВВИГ благоприятный исход развивается в 3 раза реже по сравнению с пациентами, ответившими на данную терапию. У таких пациентов обнаружен риск развития отдаленных стойких аневризм КА с чувствительностью 46,2%, специфичностью 87,4% и высокой прогностической ценностью 84,6%).

В главе 6 представлены результаты генетического обследования пациентов с БК с целью выявления предикторов развития болезни Кавасаки и аневризм коронарных артерий при данном заболевании.

В последней главе автор обсуждает полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы. Сделанные выводы и положения обоснованы и достоверны, соответствуют полученным результатам, и отвечают поставленным целям и задачам. Практические рекомендации логично вытекают из результатов диссертационной работы. Автореферат и публикации диссертанта в полной мере отражают результаты работы и раскрывают основные положения, выводы и рекомендации диссертации. В целом, диссертационная работа С.Х.Курбановой выполнена на хорошем научно-методическом уровне и представляет интерес для науки и практики.

Личный вклад автора. Вклад автора заключается в непосредственном участии во всех этапах работы: в выборе направления исследования, постановке цели и определении задач, сборе материала, обработке материала, представлении результатов работы на конференциях и конгрессах. Автором лично проведена работа по изучению анамнестических и клинических данных всех пациентов включенных в исследование, проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач; обследование пациентов на всех этапах исследования, сбор анамнеза, непосредственное ведение, анализ результатов комплексного лабораторно-инструментального исследования, определение показаний к назначению/продолжению/отмены терапии ВВИГ и генно-инженерными биологическими препаратами, последующая статистическая обработка данных и формирование заключений и выводов по полученным результатам

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Результаты диссертационной работы целесообразно использовать при обучении соответствующим вопросам, врачей на курсах последипломного образования, при подготовке студентов медицинских ВУЗов специальностей Лечебное дело и Педиатрия, а также клинических ординаторов по широкому кругу специальностей (педиатрия, инфекционные болезни, ревматология, клиническая и лабораторная диагностика и др.) Основные положения диссертации целесообразно использовать в практической деятельности участковых педиатров, а также врачей

стационаров (детских ревматологов и инфекционистов), оказывающих помощь пациентам с БК.

Диссертация читается с интересом, прекрасно иллюстрирована, изложена хорошим литературным языком. Автором опубликовано 12 печатных работ, по теме диссертации, в том числе 10 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 10 статей в изданиях, индексируемых международной базой Scopus.

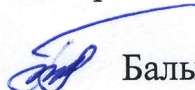
Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов – ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне и представляет собой объемное, целостное и завершённое научное исследование. Автореферат отражает основные положения диссертации. Выводы в целом соответствуют цели и задачам. Практические рекомендации построены четко и являются адресными. Принципиальных недостатков по оформлению и содержанию работы не выявлено. В плане дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Вы четко разделяете пациентов на имеющих коронарные и некоронарные повреждения ССС, тогда как по данным литературы до 25% имеют сочетанную патологию, более того, у всех Ваших погибших пациентов отмечались поражение КА и некоронарные воспалительные изменения в сердце. Сколько пациентов с сочетанной патологией было в Вашей группе?
2. Насколько оправдана диагностика поражения ССС при БК исключительно по данным ЭхоКГ и биохимических тестов без стандартной ЭКГ (поскольку ЭКГ проведена меньше, чем половине детей, а кардиомаркер тропонин оценен только у 35 пациентов из 188)?
3. У 2 (1,2%) детей с изменениями сегмента ST-T, вероятно ишемического характера, выявлялись ли какие-то изменения по ЭхоКГ?
4. Каким образом был диагностирован коронарит у Ваших пациентов?
5. Как Вы объясните, что у пациентов с БК с поражением ССС и без поражения ССС были выявлены статистически значимые различия по значениям proANP и отсутствие различий в отношении NT proBNP?
6. Диагностика аневризм каких именно некоронарных артерий, кроме легочных (согласно Вашим практическим рекомендациям) должна по Вашему мнению проводиться с помощью ЭхоКГ?
7. Какие исходы БК зафиксированы у пациентов с гомозиготным генотипом СС по полиморфизму -159 С>Т гена CD14; может ли он рассматриваться в качестве предиктора неблагоприятного прогноза болезни Kawasaki?
8. Каковы по Вашему мнению показания к назначению прямых и непрямых антикоагулянтов у пациентов с болезнью Kawasaki?

Заключение

Таким образом, диссертация Курбановой Седы Хасановны на тему «Характеристика, факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы неблагоприятных исходов у детей с болезнью Кавасаки», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по определению прогноза и совершенствованию способов лечения болезни Кавасаки у детей, имеющей существенное значение для развития педиатрии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года, а ее автор, Курбанова Седа Хасановна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Официальный оппонент,
Член-корр.РАН, доктор медицинских наук,
Профессор (научная специальность 3.1.21
– Педиатрия), профессор кафедры педиатрии,
директор Медицинского института
ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарева»  Балыкова Лариса Александровна

«21» апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева)
Адрес: 430005 Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевитская, д.68
Телефон: +7(8342)270808; 333409 Email: doctor@is.mrsu.ru; inst-med@adm.mrsu.ru

