

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Лыскиной Галины Афанасьевны на диссертационную работу
Курбановой Седы Хасановны на тему «Характеристика, факторы риска
поражения сердечно-сосудистой системы и предикторы
неблагоприятных исходов у детей с болезнью Кавасаки»,
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Актуальность диссертационной темы выполненной работы

Представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук диссертационная работа Курбановой С.Х. посвящена изучению актуальных проблем болезни Кавасаки - установление вариантов поражений сердечно-сосудистой системы у детей в различные периоды болезни и их прогноз, определения предикторов неблагоприятных исходов и полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием заболевания и формированием аневризм коронарных артерий.

Болезнь Кавасаки – это остропротекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением артерий малого и среднего калибра с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, поражением коронарных артерий (КА) и других висцеральных артерий, проявляющееся лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов. Общепринятой является мультифакториальная гипотеза развития БК под действием внешних и внутренних факторов. К внешним факторам относится воздействие окружающей среды и инфекционного суперантигена – неизвестного до настоящего времени патогена. Внутренние факторы включают возраст пациентов (преимущественно до 5 лет) и генетическую предрасположенность. Большой интерес к генетическим аспектам БК подтверждается публикациями, количество которых к 2019 г. составило более полутора тысяч. В РФ исследования генетических аспектов БК не проводилось. Особенностью данного системного васкулита является развитие в остром периоде коронарита с возможным формированием АКА. В динамике прогностически неблагоприятными являются тромбоз, разрыв и стеноз КА. Частота формирования неблагоприятных исходов с поражением КА составляет от 3,5% до 31,5%. В настоящее время БК признана ведущей причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей в развитых странах, которые могут приводить к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста. Прогноз БК определяется своевременной диагностикой и началом патогенетической терапии, прежде всего, в виде применения иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ). В связи с этим дальнейший поиск маркеров

развития БК и поражения ССС, факторов неблагоприятного исходов, предикторов формирования иммунорезистентности является весьма актуальным

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

Значительный объем клинического материала, включенного в исследование, современные методики обследования и наблюдения в динамике, корректно выполненный математический анализ, обуславливают достоверность полученных автором данных и сформулированных на их основе научных положений и выводов.

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.

Научная новизна полученных результатов.

В ходе проведенного Курбановой С.Х. проспективного исследования в реальной клинической практике работе установлена частота и структура поражения ССС у пациентов с БК, включая коронарные и некоронарные, в современных условиях. Проведены клиничко-морфологические сопоставления при БК на основании данных аутопсии. Выявлены клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные факторы риска и маркеры поражения ССС в остром периоде БК и факторы риска поражения КА. Установлены предикторы развития неблагоприятных исходов заболевания, включая отдаленные АКА и летальные исходы.

Установлены уровни натрийуретических пептидов (proANP, NTproBNP), ассоциированные с риском развития неблагоприятных исходов БК. Определены особенности полиморфизма генов-кандидатов развития БК и АКА в популяции детей Москвы и Московской области.

Практическая значимость полученных результатов.

Практическая значимость рецензируемой работы несомнена и вытекает из ее научной значимости. Результаты исследования свидетельствуют, что мужской пол; развитие болезни Кавасаки в сентябре; введение ИГВВ после 7 дня от дебюта БК; значительное повышение натрийуретических пептидов (proANP и NT-proBNP) в сыворотке крови являются факторами риска поражения КА в острый период БК. Установлено, что неблагоприятные исходы БК в острый/подострый периоды обусловлены развитием кардита, острого некротизирующего васкулита с АКА и окклюзионным тромбозом, а также предикторами неблагоприятного исхода БК, включая формирование отдаленных АКА и летального исхода, являются дебют БК в сентябре и в октябре; наличие коронарных и некоронарных

изменений в острый период БК; высокие уровни натрийуретических пептидов (proANP, NTproBNP).

Маркеры миокардиального повреждения (натрийуретические пептиды) и их уровни можно использовать в качестве параметра оценки риска поражения коронарных артерий при БК. Установлены особенности полиморфизмов генов CRP 3872 C>T, CD14 -159 C>T, FGB -455 G>A, из которых: гомозиготный генотип CC по полиморфизму -159 C>T гена CD14 может рассматриваться в качестве генетического маркера развития БК и фактора риска развития АКА; гомозиготный генотип TT по полиморфизму CRP 3872 C>T, гетерозиготный генотип СТ по полиморфизму -159 C>T CD14 и гетерозиготный генотип GA по полиморфизму гена FGB могут рассматриваться как факторы, снижающие риск развития БК.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведена оценка анамнестических, клиничко-лабораторных, иммуногенетических и инструментальных данных у 188 детей с болезнью Кавасаки. Достоверность полученных автором результатов обеспечена достаточным числом наблюдений, применением современных методов диагностики БК, а также оценкой эффективности и безопасности терапии и адекватных методов статистической обработки данных.

Материалы работы прошли широкое обсуждение на конференциях различного уровня. Автором по теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ, из них 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 в международной базе Scopus – 10; иные публикации по результатам исследования – 1.

Содержание диссертации.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 195 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Диссертация иллюстрирована 104 таблицами и 12 рисунками. В библиографическом списке содержится 198 источников, из них 15 на русском и 183 на иностранных языках. Обзор литературы изложен на 20 страницах и отражает современные представления о распространенности, этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении болезни Кавасаки у детей. 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.

Цели и задачи обозначены четко, соответствуют теме диссертационной работы и полностью отражены в материалах собственных исследований. Широко раскрыты данные о частоте поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе поражения коронарных артерий, определяющих прогноз заболевания. Приведены клинико-морфологические сопоставления, ярко иллюстрирующих сложность и необходимость своевременной диагностики заболевания и назначения обоснованного лечения.

Обзор литературы структурирован, информативен и содержит достаточное количество современных данных по теме исследования.

Главы, содержащие результаты собственных наблюдений достаточно информативны. Таблицы и рисунки наглядные, отражают клинические и лабораторные данные в соответствии с поставленными задачами. Всесторонне проанализирована структура поражения сердечно-сосудистой системы, а также группы больных с поражением коронарных артерий.

Во 2 главе подробно описаны пациенты и методы исследования. Четко сформулирован дизайн исследования, критерии включения и исключения, дана характеристика групп, описаны лабораторные и инструментальные методы, использованные в работе. Особый интерес представляют оценка уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида В-типа и предсердного натрийуретического пептида у пациентов в остром периоде БК, а также генетическое исследование у пациентов с БК. Обращает на себя внимание подробное изложение в данной главе принципов статистической обработки полученных результатов.

Глава 3 представляет собой изложение результатов собственного исследования содержит клиническую и лабораторную характеристику острого периода БК, включая структуру сердечно-сосудистых проявлений (коронарных и некоронарных) и исходов заболевания. Очень важным и уникальным является клинико-морфологический анализ 5 пациентов с летальным исходом, причиной которого у всех была острая коронарная недостаточность в результате острого окклюзионного внутрикоронарного тромбоза.

В 4 главе проведено исследование с целью выявления факторов риска, маркеров поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде заболевания и предикторов неблагоприятных исходов. Показано, что лабораторными маркерами поражения ССС в остром периоде являются повышение уровня КФК-МВ, прокальцитонина и натрийуретических пептидов. При анализе данных пациентов с поражением и без поражения КА в острый период БК, были определены факторы риска и маркеры повреждения КА: мужской пол, развитие БК в сентябре и статистически значимо меньший риск поражения КА при развитии БК весной; введение ИГВВ после 7 дня от дебюта БК, повышение уровней тропонина I и значительное повышение уровней NUP (proANP > 0,95 и NT-proANP > 780 пг/мл), что расценивается как маркеры поражения КА. анализируя размеры

аневризм, мы выявили, что аневризмы малых размеров не являются предиктором неблагоприятного исхода, в то время как АКА средних размеров является фактором риска (ОШ - 134,400. 95% ДИ: 28,625-631,030, $p < 0,001$) с общей прогностической ценностью 95,7% (чувствительность 70,6%, специфичность 98,2%). Гигантские аневризмы встречались только у детей с неблагоприятным исходом. У всех детей с неблагоприятным исходом отмечалось поражение ЛКА, у 67% сочетанное поражение ПКА и ЛКА,

В 5 главе проведен сравнительный анализ между подгруппами пациентов с резистентностью к первой дозе ИГВВ и с ответом на первое введение ИГВВ а также а также регрессионный анализ взаимосвязей между резистентностью к ИГВВ и поражением ССС, который выявил статистически значимые ассоциации между резистентностью к ИГВВ при первом введении и риском развития любых изменений со стороны сердца у пациентов с БК, включая развитие АКА в острый период, отдаленных АКА, некоронарных изменений (миокардит, вальвулит) и тромбозов любой локализации. Обнаружен риск развития отдаленных стойких аневризм у пациентов с резистентностью к первой дозе ИГВВ.

В главе 6 представлены результаты генетического обследования у пациентов с БК с целью выявления молекулярно-генетических предикторов развития болезни Кавасаки и аневризм коронарных артерий при данном заболевании. Проведено изучение распределения аллелей и генотипов отдельных полиморфизмов некоторых генов, кодирующих базальный уровень белков, участвующих в патогенезе развития БК и ее осложнений. Выявлена значительная разница распределения частоты генотипов полиморфизмов гена *CD14 C159T*, *CRP C3872T* и *FGB G455A* у пациентов с БК и детьми группы контроля. Это позволяет предположить наличие ассоциации данных полиморфизмов с развитием БК. У пациентов в данном исследовании генетических маркеров развития АКА не выявлено.

В последней главе автор обсуждает полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы. Сделанные выводы и положения обоснованы и достоверны, соответствуют полученным результатам и в целом, 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.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертацию.

В дальнейшем результаты диссертационной работы целесообразно использовать в курсах после дипломного образования, в работе педиатров, детских инфекционистов, ревматологов и кардиологов.

Диссертация читается с интересом, изложена хорошим литературным языком. Работы иллюстрирована большим количеством таблиц, рисунков, что наглядно демонстрирует представленные результаты. По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ. Материалы диссертации обсуждены на представительных научных форумах, в том числе зарубежных.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации вытекают из полученных научных результатов и обоснованы. Результаты научного исследования внедрены в практику.

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 полезное научное исследование. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных статистических методов. Выводы в целом отражают цель и задачи. Практические рекомендации построены четко и являются адресными. Недостатков не выявлено.

Принципиальных замечаний по работе не выявлено. В плане дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы: 1. В работе проводится анализ 188 пациентов с БК госпитализированных с 2014 г. по 2019 г. Безусловно у Вас есть сведения и о заболевших в последние 3 года. Есть ли тенденция к ранней диагностике и снижению частоты поражения коронарных артерий. 2. У пациентов в данном исследовании генетических маркеров развития АКА не выявлено. В чем смысл генетических исследований в перспективе?

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 диагностике и лечению 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
Профессор кафедры детских болезней
Клинического института детского здоровья
Им.Н.Ф.Филатова
Федерального государственного автономного
Образовательного учреждения высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
Университет имени И.М. Сеченова Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
Доктор медицинских наук, профессор
(специальность 3.1.21- педиатрия)
Г.Москва, ул. Трубечкая, д.8, кв.2
8(495)609-14-00
Официальный сайт <https://www.sechenov.ru/>

Г.А.Лыскина

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела
Ученого совета
«24» 04 2019
Комержилова О.В.

