

УТВЕРЖДАЮ

Ректор

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

И.М.Н., профессор,

академик РАН

Д.А. Сычев

26 апреля 2023 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации - Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о значимости диссертационной работы 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

Болезнь Кавасаки (БК) – остропротекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. В настоящее время БК диагностируется 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 первое научное исследование, посвященное этой проблеме, было проведено в Иркутской области в с 1994 года и продолжается по настоящее время. В последние годы в России и, в частности, в Санкт-Петербурге, Москве заболевание диагностируется все чаще, однако официальных эпидемиологических данных нет.

В настоящее время болезнь Кавасаки признана в развитых странах ведущей причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей, которые могут приводить к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста, а также к вторичной дилатационной кардиомиопатии, приобретенным порокам сердца и тяжелым аритмиям.

Таким образом, научная и клиническая значимость определяют безусловную актуальность данной работы.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Курбановой Седы Хасановны соответствует профилю научной специальности: 3.1.21 – Педиатрия (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней) и имеет непосредственную связь с одним из важных направлений отечественной педиатрии – раннее выявление острого заболевания сердечно-сосудистой системы, определение предикторов и факторов неблагоприятного исхода заболевания, а также своевременное назначение базисной и биологической терапии с целью снижения уровня инвалидизации и улучшения качества жизни пациентов с БК.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Проведенное исследование позволило выявить на уровне субъекта Федерации (г. Москва) выявить факторы риска поражения коронарных артерий у пациентов с БК. Впервые в России определены особенности полиморфизма генов-кандидатов развития БК и АКА (в популяции детей Москвы и Московской области). Впервые установлены пороговые уровни значений натрийуретических пептидов в остром периоде болезни Kawasaki, статистически значимые для определения риска неблагоприятных исходов заболевания, включая развитие отдаленных коронарных аневризм и летальных исходов. Проведена также сравнительная оценка эффективности однократного и двукратного введения человеческого внутривенного иммуноглобулина, а также введения человеческого внутривенного иммуноглобулина в сочетании с генно-инженерной биологической терапией. Выполнены клиничко-морфологические сопоставления при БК на основании данных аутопсии.

Выбор темы представленной диссертации обоснован. Поскольку существующие методы лечения снижают риск коронарных осложнений, но не могут предотвратить его полностью, требуется продолжение исследований, посвященных дальнейшему изучению факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы и предикторам неблагоприятных исходов у детей с болезнью Kawasaki.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

В результате проведенного исследования документированы такие факторы риска поражения коронарных артерий в острый период БК, как мужской пол;



дебют болезни Kawasaki в сентябре; введение ИГВВ после 7 дня от дебюта БК; значительное повышение уровня натрийуретических пептидов (proANP и NT-proBNP) в сыворотке крови. Также установлено, что предикторами неблагоприятного исхода заболевания, включая формирование отдаленных аневризм коронарных артерий и летального исхода, являются дебют в сентябре и в октябре; наличие коронарных и некоронарных изменений со стороны сердца в острый период БК; высокие уровни натрийуретических пептидов (proANP, NT-proBNP).

Установлено, что маркеры миокардиального повреждения (натрийуретические пептиды) и их уровни можно использовать в качестве параметра оценки риска поражения коронарных артерий при болезни Kawasaki.

Предикторами неблагоприятных исходов болезни Kawasaki, включающих формирование отдаленных (спустя 8 недель от дебюта заболевания) аневризм и летальный исход, чаще, по сравнению с благоприятным исходом, сопровождающихся тромбозами любой локализации, 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%).

В результате проведенного генетического обследования 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.

### 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 188 пациентов с БК, 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 человеческим внутривенным иммуноглобулином и генно-инженерными биологическими препаратами, последующая статистическая обработка данных и формирование заключений и выводов по полученным результатам.

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

Результаты диссертации могут быть применены в практическом здравоохранении, преимущественно в специализированных лечебных учреждениях. Полученные результаты могут найти практическое применение при наблюдении и лечении детей с БК, при подборе адекватной терапии при неэффективности стандартной базисной терапии. Полученные данные могут стать основой для исследований по разработке подходов к ведению пациентов с БК.

### **Печатные работы автора, в т.ч. в изданиях рекомендуемых ВАК**

По теме диссертационной работы автором опубликовано 12 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, ее завершенность**

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 и 183 на иностранных языках. Обзор литературы изложен на 20 страницах и отражает современные представления о распространённости, этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении псориатического артрита у детей. Цель и задачи сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Следует отметить хороший уровень иллюстративного морфологического материала, который наглядно подчеркивает содержание работы.

Выводы логично вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, аргументированы. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

### **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 глубокое 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.

Предлагаю пункт 1 практических рекомендаций дополнить словами ... ЭхоКГ ... должна включать обязательное описание главных коронарных артерий и оценку их диаметра по Z-score/

Данное дополнение не умаляет значимости работы и предложенных практических рекомендаций.

### **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 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 14.01.08 – Педиатрия.

Настоящий отзыв подготовлен Иркутской государственной медицинской академией последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук,



профессором Брегель Людмилой Владимировной и доцентом Голенецкой Еленой Сергеевной, обсужден и утвержден на научном совещании кафедры ИГМАПО,

протокол № 5 от «26» апреля \_\_\_\_\_ 2023 года.

Отзыв составили:

Доцент кафедры  
кандидат медицинских наук  
ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
(3.1.21 - педиатрия),  
доцент

Е.С. Голенецкая  
Подпись *Голенецкой Е.С.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Нач. отдела кадров *Е.С.*

Заведующий кафедрой  
ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
(3.1.21 - педиатрия),  
профессор

Л.В. Брегель *Брегель Л.В.*  
**ЗАВЕРЯЮ**  
Нач. отдела кадров *Е.С.*  
В.В. Шпрах

Директор ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России  
доктор медицинских наук,  
профессор

Иркутская государственная медицинская академия  
образования – филиал федерального государственного  
образовательного учреждения дополнительного профессионального  
образования «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
664049, Сибирский федеральный округ, Иркутская область, гор. Иркутск,  
микрорайон Юбилейный, д. 100  
Тел.: +7 (3952) 46-53-26  
e-mail: irkmapo@irk.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы 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

## Информация о лице, утвердившем отзыв ведущего учреждения

Сычев Дмитрий Алексеевич

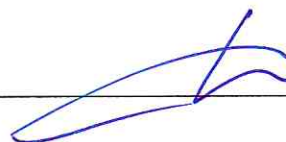
Доктор медицинских наук,

Профессор, академик РАН

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

Ректор

Согласен на обработку персональных данных \_\_\_\_\_



Подпись доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Сычева Дмитрия Алексеевича удостоверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Чеботарёва Татьяна Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)