

СВЕДЕНИЯ О РЕЗУЛЬТАТАХ ЗАЩИТЫ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной **Аврусиным Ильёй Сергеевичем** на тему: «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» по специальности 3.1.21. Педиатрия. Защита состоялась 12 декабря 2022 года, протокол № 22. Присутствовали: 19 членов диссертационного совета, из них 12 членов совета по специальности 3.1.21. Педиатрия.

№ п/п	Ф.И.О.	Ученая степень	Шифр специальности в совете	Отрасль науки
1	ГУЗЕВА Валентина Ивановна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
2	НОВИК Геннадий Айзикович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
3	САВЕНКОВА Надежда Дмитриевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
4	ТЫРТОВА Людмила Викторовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
5	ВОЗНЮК Игорь Алексеевич	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
6	ГУЗЕВА Виктория Валентиновна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
7	ЖЕЛЕНИНА Людмила Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
8	КОРНИЕНКО Елена Александровна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
9	КРУЧИНА Татьяна Кимовна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
10	ЛЕВИАШВИЛИ Жанна Гавриловна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
11	ПАЛЬЧИК Александр Бейнусович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
12	РЕВНОВА Мария Олеговна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
13	СИНЕЛЬНИКОВА Елена Владимировна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
14	СКРИПЧЕНКО Елена Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
15	СУСЛОВА Галина Анатольевна	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
16	ФОМИНА Мария Юрьевна	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
17	ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки
18	ЧУТКО Леонид Семенович	Д.м.н.	3.1.24. Неврология	Медицинские науки
19	ШАБАЛОВ Николай Павлович	Д.м.н.	3.1.21. Педиатрия	Медицинские науки

Заключение диссертационного совета 21.2.062.02 (Д 208.087.05), созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 12 декабря 2022 г. № 22

О присуждении Аврусину Илье Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» по специальности 3.1.21. Педиатрия принята к защите 10 октября 2022 года (протокол № 12) диссертационным советом 21.2.062.02 (Д 208.087.05), созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, тел. (812) 295-06-46, e-mail: spb@gpma.ru, <http://www.gpma.org/>, утвержденного приказом Минобрнауки России от 06 августа 2015 г. № 894/нк.

Соискатель Аврусин Илья Сергеевич, 06 июня 1995 года рождения.

В 2018 году окончил федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Педиатрия».

С 2021 г. прикреплен в качестве соискателя для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работает в должности старшего лаборанта медицинского и в должности ассистента кафедры госпитальной педиатрии, а также ассистента кафедры общей медицинской практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Костик Михаил Михайлович**, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор.

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России;

Жолобова Елена Спартаковна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном заведующей лабораторией ревматических заболеваний детского возраста, кандидатом медицинских наук Никишиной Ириной Петровной и утвержденном директором ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой» Минобрнауки России, доктором медицинских наук, профессором Лилой Александром Михайловичем, указала, что диссертационная работа Аврусина Ильи Сергеевича «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, предложено решение важной научно-практической задачи по разработке алгоритмов диагностики, дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, а также подходов к терапии данного заболевания в зависимости от прогностических факторов риска, имеющей значение для практического здравоохранения в целом и, в частности, педиатрии и детской ревматологии. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Аврусина Ильи соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно пп.9, 10, 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия. В процессе изучения диссертации возникло 2 вопроса:

1. Требуется более подробного уточнения, как осуществлялось формирование выборки пациентов из «группы сравнения», т.е. с болезнью Кавасаки, поскольку, как отмечено выше в рецензии, в главе «Материалы и методы» эта часть работы представлена общими фразами, а при относительной редкости этой патологии число включенных пациентов весьма значительно (147 детей).

2. С учетом полученного автором уникального опыта важно его мнение по вопросу гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с МВС-Д, а именно, может ли этот феномен рассматриваться как состояние, сходное с первичным лимфогистиоцитарным гемофагоцитозом, либо как вторичный синдром активации макрофагов, напоминающий таковой при ряде ревматических заболеваний детского возраста.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой» (протокол №20 от 08.11.2022 г.)

Соискатель имеет 36 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 статьи входят в базу данных Scopus, 2 из которых опубликованы в журнале *Frontiers in Pediatrics* (Q1) и 1 статья в базе данных *Web of Science*. Подана заявка на патент на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей (№202192681). В опубликованных работах отражены основные особенности клинико-лабораторного течения и инструментальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей, подходы к его терапии, а также основные отличия этого заболевания от болезни Кавасаки, предложен метод дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома и болезни Кавасаки, описаны особенности поражения органов ЖКТ при МВС-Д, определены четыре фенотипа заболевания в зависимости от характера поражения сердца, а также предложен способ определения высокого риска поражения миокарда при МВС-Д. Научные работы представлены в виде статей и тезисов съездов и конференций. Авторский вклад – более 70%. Объем научных публикаций составляет 45 страниц. В публикациях соискателя в полной мере отражены наиболее существенные положения и выводы диссертационной работы.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Аврусин, И.С. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-Cov-2: описание серии клинических наблюдений / К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, **И.С. Аврусин**, [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. - 2021. - Т. 100. №5. - С. 35-45. (ВАК, Scopus)

2. Аврусин, И.С. Анализ двадцати случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей: опыт СПбГПМУ / **И.С. Аврусин** К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, [и др.] // *Лечение и профилактика*. - 2021. - Т. 11. №3. - С. 67-71. (ВАК)

3. Аврусин, И.С. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 / **И.С. Аврусин**, К.Е. Белозеров, О.С. Ефремова, [и др.] // **Якутский медицинский журнал**. - 2022. - №3. - С. 57-61. (ВАК, WoS)
4. Avrusin, I.S. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study / М.М. Kostik, L.V. Bregel, **I.S. Avrusin**, [и др.] // **Front. Pediatr.** - 2021. - 9:787353. (Scopus, Q1)
5. Avrusin, I.S. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children: the multicentre retrospective cohort data / М.М. Kostik, L.V. Bregel, **I.S. Avrusin**, [и др.] // **Front. Pediatr.** - 2022. - vol. 10 829420. (Scopus, Q1)
6. Avrusin, I. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-Cov-2 and Kawasaki disease: experience of pediatric clinics in Russia / I. Avrusin, L. Bregel, K. Belozеров, [и др.] // **Pediatric Rheumatology**. - 2021. - 19(Suppl 1). – P. 348.
7. Avrusin, I. Gastrointestinal involvement in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children / **I. Avrusin**, K. Belozеров, L. Bregel, [и др.] // **Pediatric Rheumatology**. - 2022. - 20(Suppl 2). – P. 449.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На диссертацию и автореферат поступили следующие отзывы:

1. Доктора медицинских наук, доцента **Ушаковой Светланы Анатольевны**, профессора кафедры педиатрии и неонатологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.
2. Доктора медицинских наук, профессора **Малиевского Виктора Артуровича**, заведующего кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.
3. Доктора медицинских наук, профессора **Макаровой Валерии Ивановны**, заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Все отзывы положительные. Принципиальных замечаний и вопросов нет.

Выбор официальных оппонентов обосновывается высоким уровнем их компетенции, научным вкладом в практическую деятельность и наличием публикаций по тематике диссертационного исследования, представленного к защите.

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный

исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России Лариса Александровна Балыкова является признанным авторитетным специалистом в области педиатрии, детской кардиологии и ревматологии, имеет значимое количество публикаций, близких тематике диссертационной работы. Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Елена Спартаковна Жолобова является известным специалистом в области клинической педиатрии и ревматологии. Ведущая организация - ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Минобрнауки России является одним из ведущих научных и лечебных учреждений Российской Федерации. Ее сотрудники Е.Л. Насонов, А.М. Лиля, И.П. Никишина имеют значимое количество публикаций, соответствующих тематике диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

дана подробная характеристика особенностей клинического течения, лабораторной и инструментальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей на основании репрезентативной выборки пациентов с данным заболеванием;

установлено, что поражение сердца при МВС-Д является основным признаком, определяющим тяжесть течения данного состояния. Определены 4 фенотипа МВС-Д в зависимости от поражения сердца: фенотип с изолированным поражением КА (8,2%), фенотип с изолированным поражением миокарда (24,6%), фенотип с сочетанным поражением миокарда и КА (8,2%), фенотип без явного поражения сердца (59%);

предложен алгоритм диагностики высокого риска поражения миокарда в структуре МВС-Д, в рамках которого оценивается наличие трёх признаков у пациента: тропонин > 31,6, пг/мл (52 балла) - основной критерий; Д-димер > 1300 нг/мл (29 баллов), пастозность лица (32 балла) - второстепенные критерии. Для прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д требуется наличие основного критерия или, по крайней мере, комбинации из 2 второстепенных критериев. За диагностическую «точку отсчёта» принято значение более 32 баллов;

выявлены основные критерии отличия МВС-Д от болезни Kawasaki, на основании которых **введён** способ дифференциальной диагностики этих состояний - индекс, получивший название KMDscore, в рамках которого оценивается наличие пяти признаков у пациента: СРБ > 110 мг/л (18 баллов), Д-димер > 607 нг/мл (27 баллов), возраст > 5 лет (30 баллов), тромбоцитопения (25 баллов) и вовлечение желудочно-кишечного тракта (28 баллов). Сумма баллов более 55 позволяет классифицировать данное состояние, как МВС-Д;

отмечено, что более половины (50,6%) пациентов нуждаются в госпитализации в ОРИТ, а основными факторами, определяющими тяжесть заболевания являются поражение сердечно-сосудистой системы,

центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений;

установлено, что гемофагоцитарный синдром является одним из наиболее тяжелых проявлений МВС-Д и встречается у 35,4% детей, в том числе в 48,8% случаев с тяжелым течением;

разработан алгоритм персонифицированной диагностики и терапии, основанный на наличии критериев тяжести пациента с МВС-Д.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что: описаны клинические, лабораторные и инструментальные характеристики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей;

доказано, что МВС-Д и болезнь Кавасаки являются разными состояниями, несмотря на наличие общих клинических проявлений;

описаны фенотипы МВС-Д в зависимости от поражения сердца;

дана характеристика тяжелых, жизнеугрожающих форм течения МВС-Д;

описаны особенности поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с МВС-Д;

доказано, что гемофагоцитарный синдром является предиктором тяжелых, жизнеугрожающих форм МВС-Д, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, а методика оценки активности гемофагоцитарного синдрома (HScore) позволяет динамически контролировать состояние пациента с МВС-Д;

разработан алгоритм персонифицированной диагностики и терапии, основанный на наличии критериев тяжести пациента с МВС-Д.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе уточняющие статистические методы обработки данных. **В работе выводы важны** для понимания проблематики диагностики, ведения и лечения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей;

изложены основные положения, раскрывающие особенности течения, диагностики и лечения МВС-Д в зависимости от прогностических факторов риска, тяжести заболевания и характера поражения сердца, его основные отличия от болезни Кавасаки;

раскрыты факторы, ассоциированные с тяжёлым течением МВС-Д, в частности, ключевая роль гемофагоцитарного синдрома, а также поражения ЖКТ и миокарда;

проведена модернизация тактики ведения пациентов с МВС-Д: **разработан** алгоритм персонифицированной диагностики и терапии, основанный на наличии критериев тяжести пациента с МВС-Д.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу: Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», СПбГУЗ «Детская городская больница № 1», ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ

«Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», а также в работу практикующих ревматологов, инфекционистов, кардиологов, врачей интенсивной терапии. Отдельные положения диссертации **использованы** при написании учебно-методических пособий, включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов и слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для проведенной работы **использован** достаточный объем наблюдений, современные методы исследования, адекватный статистический анализ полученных данных;

теория, на которой базируется проведенное исследование, построена на актуальных и современных данных и дополняет ранее опубликованные данные отечественной и зарубежной литературы об особенностях течения, диагностики и терапии мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей;

идея базируется на международном опыте наблюдения и ведения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей;

использованы ранее полученные данные зарубежных и отечественных авторов о клинических и лабораторно-инструментальных характеристиках МВС-Д, подходах к диагностике, дифференциальной диагностике и терапии этого заболевания;

установлены некоторые качественные и количественные совпадения авторских результатов с данными о клинических, лабораторных и инструментальных особенностях МВС-Д, отличиях его от болезни Кавасаки и оценке проводимой терапии, опубликованными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манн-Уитни. Способность каждого признака дифференцировать пациентов с бинарными признаками оценивали при помощи анализа чувствительности и специфичности. Для количественных переменных рассчитывались отрезные значения при помощи AUC-ROC-анализа (AUC – area under the curve – «площадь под кривой») с определением 95% доверительного интервала (ДИ), расчетом отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2. У каждого исследуемого параметра оценивались чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Независимые предикторы устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной. В многофакторный регрессионный анализ включались

