

ОТЗЫВ

Официального оппонента профессора кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктора медицинских наук Савенковой Марины Сергеевны, на диссертационную работу Тянь Натальи Сергеевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика заболеваний, ассоциированных с бетагерпесвирусами человека 6А/В у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность диссертационной работы

Герпесвирусные инфекции в настоящее время, в связи с их широким распространением, представляют актуальную проблему для всей системы здравоохранения Российской Федерации, поскольку они играют огромную роль в развитии не только инфекционных, но как показывает практика - соматических, аутоиммунных, врожденных, генетических заболеваний человека. В общей структуре герпесвирусов бетагерпесвирусы человека 6А/В (ВГЧ-6А/В) являются одними из наиболее распространенных вирусов, инфицированность которыми охватывает 90% населения. Несмотря на то, что ВГЧ-6А/В начали диагностировать относительно недавно, было показано, что эта группа герпесвирусов способна вызывать множество заболеваний и состояний различной степени тяжести. В последние годы были описаны заболевания, связанные с ВГЧ-6А/В: внезапная экзантема, лихорадка без очага инфекции, острый гепатит, воспалительные поражения центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты). Герпесвирусы ВГЧ-6А/В способны вызывать не только острые, но и хронические заболевания с поражением центральной нервной системы (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, синдром хронической усталости и многие другие), а также являются триггерами онкологических и аутоиммунных процессов.

Сложность диагностики ВГЧ-6А/В заключается не только в отсутствии патогномоничных клинических симптомов, но и четких лабораторных методов,

которые позволили бы найти особенности клинических вариантов течения ВГЧ-6А и ВГЧ-6В.

Актуальность диссертационной работы Тянь Н.С. заключается в разработке усовершенствования дифференциальной клинико-лабораторной диагностики различных форм заболеваний, вызванных ВГЧ-6А/В, для оценки активности вирусов и выбора оптимальной тактики ведения больных. Отличительной особенностью и ценностью данной диссертационной работы является описание моно- и микст-инфекции с другими герпесвирусами (Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом) на основе выбора современных генно-инженерных методов диагностики, а также создание алгоритмов действия и исключения случаев заболевания с хромосомной интеграцией ВГЧ-6А/В.

Следует отметить, что изучение автором ВГЧ-6А/В и заболеваний, вызываемых ими, предложенные подходы к диагностике и лечению, будут способствовать улучшению качества жизни и приведет к снижению риска развития осложнений.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленные в диссертационной работе Тянь Н.С. соответствуют требованиям ВАК РФ.

Диссертационная работа Тянь Н.С. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных клинических, лабораторных, статистических методов, соответствует общепринятым этическим нормам. На защиту вынесено 3 положения, которые обобщают главные результаты работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Достоверность результатов проведенного исследования обоснована целью и задачами научной работы. Объем представленных исследований и их научно-методический уровень достаточны для получения достоверных результатов и выводов и не вызывают сомнений, что подтверждается достаточным объемом выборок для каждой категории объектов

исследования. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленной цели и задачам, основаны на результатах представленной научной работы. Следует отдельно отметить грамотный выбор автором современных лабораторных и статистических методов, которые позволили сделать вывод о высокой степени достоверности результатов диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы, вытекают из тщательного анализа проблемы и отражают поставленные задачи.

Научная новизна результатов диссертации, выводов и рекомендаций

Автором впервые на основе проведенного статистического исследования выделены клинико-лабораторные особенности бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей разных возрастных групп. Проведена сравнительная характеристика инфекционного мононуклеоза ВГЧ-6А/В и ВЭБ этиологии как в моно-, так и сочетанных вариантах с наблюдением в катамнезе в течение 1 года. Впервые выполнено сопоставление видового разнообразия ВГЧ-6А/В у детей с различными нозологическими формами заболевания, сопровождающихся катаральным, лимфопролиферативным синдромами. Оценены показатели вирусной нагрузки прямым (количественная ПЦР) и косвенным методами (качественная ПЦР с анализом уровней пороговых циклов ДНК ВГЧ-6А/В), их взаимосвязь с нозологическими формами.

Разработан принципиально новый способ дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции, что подтверждается патентом на изобретение. Использование указанного метода позволит определить дальнейшую тактику лечения у пациентов с респираторными, лимфопролиферативными синдромами.

Достоинством настоящей диссертационной работы является владение диссертантом статистическим аппаратом для обработки результатов исследований.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа Тян Н.С. ориентирована преимущественно на врачей педиатров и инфекционистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь как амбулаторно, так и в стационарах. Диссертантом предложена последовательная диагностика ВГЧ-6А/В, выделена частота (раздельно) каждой инфекции, представлены их клинические особенности, варианты сочетанного течения. Для практикующих врачей важным является описание основных форм заболевания (с респираторными симптомами и лимфопролиферативным синдромом).

Усовершенствована дифференциальная диагностика активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей. Разработан алгоритм клинико-лабораторной диагностики различных форм бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей, позволяющий определить этиологическую роль данной инфекции в развитии заболевания и исключить хромосомно-интегрированную форму вируса.

Внедрение и апробация результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №106» Детские поликлинические отделения №37 и №78, ООО «ПитерКлиника» (Санкт-Петербург) и доложены на научно-практических конференциях и конгрессах (9 докладов). Основные положения диссертации используются в учебном процессе на циклах «Инфекционные болезни» на кафедре инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ.

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Подана заявка на изобретение «Способ дифференциальной диагностики латентной и активной форм ВГЧ-6 инфекции у детей» (приоритетная справка №2023111087 от 27.04.2023).

Объем, структура, содержание и оформление диссертации

Диссертация состоит из традиционных разделов и соответствует требованиям, предъявляемым к оформлению диссертационных работ: введение, обзор литературы, вторая глава, содержащая материалы и методы исследований, где представлен дизайн диссертационной работы, в главах 3, 4, 5 представлены результаты собственных исследований, в 6 главе на основании литературного обзора и полученных результатов предложен алгоритм клинико-лабораторной диагностики заболеваний, ассоциированных с бетагерпесвирусами человека 6А/В, у детей. Текст изложен на 129 страницах. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, сформулированы четко, представляют результаты исследования и вытекают из цели и задач исследования.

Указатель цитируемой литературы содержит 184 литературных источника, в том числе 65 отечественных и 119 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 рисунками, 14 таблицами, 3 клиническими примерами.

Во **введении** представлена значимость бетагерпесвирусной инфекций (ВГЧ-6А/В), ее актуальность, клиническая полиорганность поражений и полиморфизмом проявлений, определены основные методы и алгоритм диагностики.

Первая глава – «Обзор литературы» - читается с большим интересом. Глава состоит из четырех разделов с анализом отечественной и зарубежной литературы, отражающим исторические и современные представления об этиопатогенезе, эпидемиологии, клинических проявлениях, диагностике и лечении ВГЧ-6А/В инфекции. Представленные сведения в достаточной степени отражают состояние проблемы, неоднозначность диагностических аспектов, что подтверждает актуальность освещенных в диссертации вопросов. Обзор литературы достаточен по объёму, полно освещает изучаемую проблему.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования. В данной главе пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от нозологической формы: острая респираторная инфекция (50), внезапная экзантема (27), инфекционный мононуклеоз (44), рекуррентные

респираторные заболевания (88). Описаны использованные методы лабораторной диагностики, а также весь объем проведенной работы. Представлены методы статистической обработки данных, которые были адекватны целям и задачам исследования.

Третья глава «Клинико-лабораторная характеристика бетагерпесвирусов 6-А/В у детей с определением видового разнообразия» посвящена результатам собственных исследований у пациентов с различными нозологическими формами ВГЧ-6А/В инфекции. Дана подробная клинико-лабораторная характеристика бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей. Предложено диагностическое значение пороговых циклов амплификации ВГЧ-6А/В в цельной крови у детей для дифференциации активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей. Впервые проведено сопоставление видового разнообразия бетагерпесвирусов человека 6А/В с различными нозологиями, в ходе которого установлено преобладание ВГЧ-6В. В этой главе описаны 3 клинических случая.

В главе 4 «Дифференциальная диагностика активной и латентной форм бетагерпесвирусной инфекции 6-А/В у детей» - подробно представлена разработка способа дифференциальной диагностики активной и латентной форм бетагерпесвирусной инфекции 6А/В у детей, которая удобна и доступна к применению на всех этапах оказания медицинской помощи. Успешно пройденная кросс-проверка подтвердила адекватность предложенной модели и возможность использования на практике.

В главе 5 «Сравнительная клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей» описаны результаты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей, в том числе с оценкой вирусной нагрузки как прямыми (количественная ПЦР), так и косвенными методами (уровень Сt в цельной крови методом качественной ПЦР). Описаны результаты наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза в катамнезе.

В главе 6 «Алгоритм клинико-лабораторной диагностики заболеваний, ассоциированной с бетагерпесвирусами 6А/В у детей», представлен алгоритм диагностики заболеваний, ассоциированных с ВГЧ-6А/В, у детей, основанный на прямых и непрямых методах этиологического обследования и включающий верификацию различных форм ВГЧ-6А/В, в том числе хВГЧ-6А/В.

В **Заключении** Тянь Н.С. провела анализ выполненной работы с обсуждением полученных результатов, сопоставляя их с данными литературы.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни». В автореферате представлено краткое аналитическое изложение наиболее важных и существенных результатов исследования. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание.

Личное участие автора

Личное участие автора в выполнении диссертации и подготовке печатных работ не вызывает сомнений. Автором совместно с научным руководителем были определены основные аспекты диссертационной работы (цель и задачи, методология, положения, выносимые на защиту). Диссертантом лично проведен аналитический обзор современной отечественной и зарубежной литературы, выполнен патентный поиск и предложен принципиально новый способ дифференциальной диагностики активной и латентной форм ВГЧ-6А/В инфекции у детей с лимфопролиферативным и респираторным синдромами (подана заявка на изобретение, приоритетная справка №2023111087 от 27.04.2023), проведен анализ клинико-anamнестических и лабораторных данных 209 пациентов с выявленным ВГЧ-6А/В и 40 – с ВЭБ, осуществлялась курация детей и катamnестическое наблюдение, проведен статистический анализ полученных результатов, сформулированы научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Работа написана грамотным научным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает положительной оценки.

Замечания

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе Тянь Н.С. по существу и содержанию нет, при этом при ее изучении возникло несколько вопросов, не влияющих на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. В работе неоднократно было сказано о гипердиагностике ВГЧ-6А/В, однако по данным исследований и в выводах это не прозвучало.
2. Клинический пример №2 не совсем ясен, наверно следовало бы написать более четкое заключение по этому больному.

Вопросы

1. По исследуемому материалу сколько было детей с хроническим ВГЧ-6А/В?
2. Считаете ли вы целесообразным обследовать детей с изучаемой патологией комплексно: ПЦР-диагностика, ИФА (IgG и IgM-антитела)?
3. Собираетесь ли вы продолжить исследование для решения актуального лечения?

Заключение

Диссертация Тянь Натальи Сергеевны «Клинико-лабораторная характеристика заболеваний, ассоциированных с бетагерпесвирусами человека 6А/В, у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи изучения клинико-лабораторных характеристик при различных нозологиях, ассоциированных с ВГЧ-6А/В, в том числе показателей вирусной нагрузки, выполнена оценка видового разнообразия возбудителей и предложены способы усовершенствования дифференциальной диагностики различных форм заболеваний, вызванных бетагерпесвирусами 6А/В. Новые научно-обоснованные предложения, разработки, полученные в ходе работы, имеют существенное значение для развития современной клинической инфектологии.

