

О Т З Ы В

официального оппонента Горелова Александра Васильевича о диссертации Никольского Михаила Андреевича на тему: «Совершенствование клинико-лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 и 7 типов у детей» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертации

- Диссертационное исследование М.А.Никольского посвящено широко распространенным инфекционным заболеваниям у детей инфекциями, обусловленными вирусами рода Roseolovirus - Розеоловирусом человека бета 6а, Розеоловирусом человека бета 6б, Розеоловирусом человека бета 7 (ВГЧ-6- и ВГЧ-7). За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании эпидемиологии, клинической картины, патогенеза и диагностики ВГЧ-6-инфекции, однако остается немало нерешенных вопросов. ВГЧ-7-инфекция изучена значительно в меньшей степени. После первичного инфицирования герпесвирусы осуществляют пожизненную латентную стадию, что вызывает сложности интерпретации имеющихся клинических симптомов у пациентов и правильного применения лабораторных методов диагностики. В клинической практике наблюдается как гиподиагностика, особенно на госпитальном этапе, так и гипердиагностика. Среди клинических проявлений острой ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекции у детей наблюдаются лихорадка, сыпь, судорожные приступы, лимфаденопатия, что вызывает необходимость дифференциального диагноза с другими герпетическими и детскими инфекционными заболеваниями, особенно сопровождающимися сыпью. Другими важными аспектами современной

медицины является необходимость разграничения видов ВГЧ-6-инфекции, совершенствования диагностики хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6, дальнейшего изучения реактивации герпесвирусов у иммунокомпрометированных пациентов. Из вышеизложенного становится очевидным, что назрела объективная необходимость продолжения разработки и совершенствования подходов клинικο-лабораторной диагностики ВГЧ-6 и ВГЧ-7 инфекций.

Задачи, которые ставит автор диссертации, касаются, как изучения частоты и клинического разнообразия острых форм ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций у госпитализированных детей, так и совершенствования методов их диагностики, включая разработки наборов реагентов для определения вида ВГЧ-6 и изучения генотипов ВГЧ-6В. Это важно с научной точки зрения, так как позволяют уточнить ранее неизвестные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клинической картины острых ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций. Результаты исследования имеют важное практическое значение, что отражено в разработанных алгоритмах диагностики и практических рекомендациях. Таким образом, диссертация М.А.Никольского посвящена решению актуальной проблемы – оптимизации клинικο-лабораторной диагностики и ведения пациентов с ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекциями.

Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Диссертация выполнена по результатам комплексного клинического, лабораторного, инструментального обследования 5790 госпитализированных детей разного возраста с лихорадкой, судорогами, сыпью. Для подтверждения диагноза применены современные методы диагностики ВГЧ-

6 и ВГЧ-7-инфекций (серологические и молекулярно-генетические), в том числе разработанный автором набор реагентов для генотипирования ВГЧ-6. Произведено секвенирование генотипов ВГЧ-6В.

Большой объем проведенных исследований, использование адекватных поставленным задачам методов исследования, современная статистическая обработка полученных данных делают достоверными полученные результаты и обосновывают научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор выявил, что пациенты с острыми ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекциями занимают значительное место среди госпитализированных детей раннего возраста с лихорадкой. Показал, что основные клинические формы ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций – это внезапная экзантема и лихорадка без сыпи, а какие клинические формы заболевания как менингоэнцефалит и инфекционный мононуклеоз, вызванные ВГЧ-6, встречаются значительно реже. Автор впервые произвел сравнительный анализ частоты, клинических проявлений и лабораторных показателей острых ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций. Бесспорно, ценнейшим вкладом в научную копилку знаний являются впервые описанные особенности проявлений данных заболеваний у новорожденных детей. На основании полученных данных предложены дополнения к клинической классификации ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций у детей.

Разработанный набор реагентов для определения вида ВГЧ-6, позволил расширить рамки рутинной диагностики и определить ВГЧ-6В, как ведущий вид ВГЧ-6, встречающийся в Санкт-Петербурге. Автором с помощью секвенирования выявлены 4 генотипа ВГЧ-6В, что позволило оценить филогенетическое родство и распространение сиквенс-типов вируса.

Автором впервые прослежена связь между вирусной нагрузкой ВГЧ-6 и основными клиническими формами болезни – внезапной экзантемой и

лихорадкой без сыпи, что важно для изучения патогенеза инфекционного процесса.

Значимость результатов исследования для науки и практики

Результаты проведенного исследования вносят определенный вклад в понимание о частоте встречаемости, сезонных особенностях, патогенезе ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций у госпитализированных детей. Подтверждена ведущая роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в генезе внезапной экзантемы, лихорадки без сыпи, фебрильных судорог, у детей разного возраста, в том числе новорожденных.

В проведенном исследовании показана важность рационального выбора объекта и метода для этиологического лабораторного исследования, что позволяет избежать гипо- и гипердиагностики при подтверждении стадии инфекции, особенно учитывая наличие хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6 и убиквитарное латентное носительство герпесвирусов.

Важное практическое значение для здравоохранения имеют предложенные автором алгоритмы диагностики и дифференциального диагноза различных клинических форм и стадий ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций.

По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение № 2627607 от 28.09.2016 «Способ идентификации вариантов А и В вируса герпеса человека 6-го типа».

Результаты исследования внедрены в работу специализированной клиники вирусных инфекций ФГБУ «НИИ Гриппа им. А.А.Смординцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова», Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург.

Результаты работы использованы при подготовке клинических рекомендаций «Герпесвирусная инфекция человека 6-го типа». Предложения автора, вытекающие из результатов выполненной диссертации, могут быть рекомендованы для использования в работе инфекционных больниц.

Основные положения диссертации целесообразно включить в лекции для студентов медицинских вузов.

Материалы диссертации были широко представлены на различных отечественных и международных научных и научно-практических форумах, конференциях и конгрессах: Российский конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2012), 9th International conference on HHV-6&7 (Boston MA, USA, 2015), 10th International conference on HHV-6&7 (Berlin, Germany, 2017), Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2017), European Academy of Paediatrics Congress and Master Course (Ljubljana, Slovenia, 2017), 36th Annual meeting of European society for paediatric infectious diseases (Malmo, Sweden, 2018), 37th Annual meeting of European society for paediatric infectious diseases (Ljubljana, Slovenia, 2019), 11th International conference on HHV-6&7 (Québec City, Canada, 2019), Научно-практическая конференция «Булатовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019), Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2022» (Москва, 2022), Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2023» (Москва, 2023), Научно-практическая конференция «Филатовские встречи» (Санкт-Петербург, 2024).

Основные научные результаты диссертации опубликованы в виде 25 печатных работ в отечественных и международных журналах (включая 18 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук).

Структура и оформление диссертации

Диссертация оформлена в традиционном стиле, состоит из введения, 6 глав. Обзор литературы основан на результатах изучения 299 источника (из

них 68 – отечественные) и содержит информацию об истории открытия и современного состояния изучения ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций. Результаты собственных исследований изложены в 4-х главах, в которых содержится информация о частоте встречаемости, сезонности, клинико-лабораторных особенностях и способах диагностики ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций. В главе 3 оценена частота ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций у госпитализированных детей с лихорадкой, роль этих вирусов в структуре внезапной экзантемы, лихорадки без сыпи, фебрильных судорог, инфекционного мононуклеоза и менингоэнцефалита, у детей с онкогематологическими заболеваниями. В главе 4 изучены серологические и молекулярно-генетические методы диагностики, включая определение вида ВГЧ-6 и секвенирование внутривидовых нуклеотидных последовательностей ВГЧ-6В. В Главе 5 представлена сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей острых ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций у детей. В Главе 6 представлены дополнения к классификации и предложены диагностические алгоритмы диагностики ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций. Фактические данные представлены в 58 таблицах и 44 рисунке. Итоги исследования отражены в главе «Обсуждение результатов и заключение», в которой содержится краткое содержание диссертации с обсуждением отдельных результатов.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из полученных данных. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы

При знакомстве с текстом диссертации выявлены стилистические погрешности, редкие опечатки (запятые), неточности формулировок в таксономии названия рода вирусов. Замечания носят редакционный характер, не влияют на общую оценку диссертации.

Вопросы к автору:

1. Чем обусловлена низкая встречаемость острых форм ВГЧ-7-инфекции, при том, что в популяции носительство ВГЧ-7 в слюне является практически повсеместным?
2. Проводился ли дифференциальный диагноз ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций с другими вирусами герпеса человека (ВЭБ, ЦМВ)? Чем на Ваш взгляд объясняется низкая частота регистрации инфекционного мононуклеоза, вызванного ВГЧ-6 в популяции детей Санкт-Петербурга ?
3. Какое значение для практического здравоохранения имеет определение вида ВГЧ-6?
4. Работа приобрела бы новые практические грани если бы разработанная автором методика по выявлению ДНК возбудителя в плазме как приоритетном биологическом субстрате вошла бы в научно обоснованный диагностический алгоритм

Поставленные вопросы обусловлены исключительно интересом к результатам исследования, носят дискуссионный характер, и не снижают общей положительной оценки диссертации.

Заключение

Диссертация Никольского Михаила Андреевича на тему: «Совершенствование клинико-лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами герпеса 6 и 7 типов у детей» представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, выполненная при консультировании доктора медицинских наук, профессора Лиознова Дмитрия Анатольевича является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема – оценены клинико-эпидемиологические особенности и усовершенствована лабораторная диагностика, разработаны алгоритмы постановки диагноза и

дополнена классификация ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций, что имеет теоретическое и практическое значение для инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Заместитель директора по научной работе
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
Заведующий кафедрой инфекционных болезней
и эпидемиологии ФГБОУ ВО Российского
университета медицины Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



А.В. Горелов

Подпись	<i>Горелова А.В.</i>
Ученый секретарь	<i>Смирнова Л.С.</i>
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора	



111123, Москва,
ул. Новогиреевская 3-а
8495 6721069
E.mail. crie@pcr.ru

25.11.2025 г.

Согласие на обработку персональных данных

Заключение. По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов представленная диссертационная работа Никольского Михаила Андреевича на тему ««Совершенствование клинико-лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 и 7 типов у детей» соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 года №662, ред. от 08.06.2017 года), необходимых для работы Диссертационного совета 21.2.050.02 при ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Заместитель директора по научной работе
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
Заведующий кафедрой инфекционных болезней
и эпидемиологии ФГБОУ ВО Российского
университета медицины Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН



Горелов Александр Васильевич

Подпись *акад. Г.А.Г.*
Горелова А.В. заверяю
Ученый секретарь *Иис. Николаева*
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора *М.С.*



ФБУН Центральный НИИ
эпидемиологии Роспотребнадзора
111123, Москва, ул.
Новогиреевская 3-а
8495 6721069
E.mail. crie@pcr.ru