

ФМБА РОССИИ
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический
центр инфекционных болезней
Федерального медико-
биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России)
адрес: 197022, Санкт-Петербург
ул. Профессора Попова, д.9, литера А
тел. (812) 234-17-71, факс (812) 234-9691
e-mail: niidi@niidi.ru;
nii_detinf@fmbamail.ru
сайт niidi.ru

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. Генерального директора
Федерального научно-клинического
центра инфекционных болезней
Федерального медико-биологического
агентства
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Ратников

«16» 12 2025 г.

ОКПО 01966495, ОГРН1037828009548

ИНН/КПП 7813045265 / 781301001

17.12.2025 № 01-24/1449

на № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

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

Актуальность темы диссертации и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Актуальность проблемы герпесвирусных инфекций человека 6 и 7 типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7) обусловлена широким распространением их в человеческой популяции, в том числе у детей раннего возраста, их ассоциацией с целым рядом инфекционных и соматических заболеваний, наличием не только феномена персистенции герпесвирусов, но и хромосомной интеграции ВГЧ-6, что существенно затрудняет интерпретацию получаемых клиницистами результатов исследования и приводит к формированию ошибочной терапевтической тактики. Известно, что эти герпесвирусные инфекции широко распространены во всем мире и вызывают ряд неотложных состояний у детей, включающих фебрильную лихорадку, судороги, сыпь, что приводит к частой госпитализации пациентов с этой патологией. Дифференциальный диагноз острых форм инфекций зачастую сложен и проводится со многими заболеваниями как вирусной, так и бактериальной природы, нейроинфекциями, другими инфекционными заболеваниями с синдромом экзантемы. Пожизненное латентное течение ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций, наличие хромосомно-интегрированной формы ВГЧ-6, разнообразие генотипов ВГЧ-6

ассоциировано с проблемами диагностики, как клинической, так и лабораторной, что в свою очередь определяет сложность выбора врачебной тактики.

В диссертационной работе М.А. Никольского рассматривается одна из важных проблем инфектологии и педиатрии – необходимость разработки инновационных подходов к лабораторной диагностике ВГЧ-6 для совершенствования верификации и дифференциальной диагностики вызываемых герпесвирусами ВГЧ-6 и ВГЧ-7 заболеваний. В работе предложены пути решения проблемы на основе теоретического обоснования (Патент № 2627607 РФ, 2006 «Способ идентификации вариантов А и В вируса герпеса человека 6-го типа») и участия в разработке, апробации и доклинических испытаниях новых поколений отечественных тест-систем для видовой дифференциации вирусов герпеса человека 6А и 6В, позволяющих определять виды ВГЧ-6 А/В. На основе данных лабораторных и клинических сопоставлений при герпесвирусных заболеваниях, протекающих в различных клинических формах разработаны диагностические алгоритмы для оптимизации терапевтической тактики, что имеет важное социально-экономическое значение для клинической инфектологии.

Мало изученными вопросами, освещенными в работе Никольского М.А., являются возможное наличие врожденных заболеваний ВГЧ6 и ВГЧ-7 этиологии, а также характер и риски инфицирования герпесвирусами пациентов с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемапозитических стволовых клеток.

Таким образом, в диссертационном исследовании не только предлагаются решения актуальных научно-практических задач, но и ставятся вопросы для дальнейшего изучения.

В настоящее время наиболее эффективным инструментом для принятия решения в медицинской практике являются клинические рекомендации, основанные на современных данных о распространенности, клинических формах и осложнениях заболеваний, а также доказанной эффективности современных методов диагностики и терапии. Все это свидетельствует о насущной необходимости разработки новых методических подходов в клинической и лабораторной диагностике для обоснования решений врача, которыми и являются алгоритмы диагностики. Исходя из вышеперечисленного, тема диссертационной работы М.А. Никольского является актуальной для клинической инфектологии как неразрывно связанная с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

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

Разработан новый оригинальный подход к диагностике ВГЧ-6 на основе научного обоснования и участия в создании тест-систем для определения видов ВГЧ-6 А/В, признанных различными вирусами. Научная новизна диссертационной работы состоит также в том, что впервые на большом числе пациентов изучены частота, клинические формы, осложнения и особенности течения острых ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций у госпитализированных детей разного возраста, включая новорожденных пациентов.

Работы, посвященные ВГЧ-7 инфекции единичные в мировой литературе и практически не встречаются в отечественной. Впервые проведены клинко-лабораторные сопоставления заболеваний, ассоциированных с ВГЧ-6 и ВГЧ7. На основании установленных закономерностей дано научное обоснование для дополнения клинической классификации ВГЧ-6– и ВГЧ-7-инфекций.

Впервые научно обоснован, запатентован способ идентификации вариантов А и В вируса герпеса человека 6-го типа, на основе которого был разработан и апробирован набор реагентов для определения видов ВГЧ-6 А/В. Определен преобладающий вид ВГЧ-6 В у обследованных пациентов в Санкт-Петербурге.

Впервые установлен спектр циркулирующих в Санкт-Петербурге генотипов ВГЧ-6: выявлены 4 генотипа ВГЧ-6В (ТСАТ, ТСГТ, ТТАТ, ССГА), встречающиеся у взрослых и детей.

Таким образом, диссертационная работа М.А. Никольского демонстрирует новизну в отношении изучения ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций у детей с использованием новых технологий.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Диссертационное исследование вносит существенный вклад в науку, т.к. автором разработан инновационный способ для верификации видов ВГЧ-6 А/В, описаны мало изученные варианты ВГЧ-7 ассоциированных заболеваний. Полученные автором результаты обобщают и дополняют представления о клинко-лабораторных особенностях заболеваний, ассоциированных с ВГЧ-6А/В и ВГЧ-7.

Для практического здравоохранения автором предложены дополнения к клинической классификации ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций. Описаны как наиболее типичные формы и осложнения заболевания, так и ранее не описанные клинические варианты, встречающиеся преимущественно у новорожденных детей. Показано дифференциальное диагностическое значение отклонений показателей периферической крови, характерных для острых ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций.

Важное практическое значение имеют результаты исследования автором различных биологических жидкостей организма (плазмы и сыворотки крови, ликвора, грудного молока), что отражает их диагностическую значимость (ДНК герпесвирусов в ликворе) и профилактическую (ДНК ВГЧ6 и иммуноглобулины класса IgG в молоке) у грудных младенцев.

Разработаны диагностические алгоритмы, позволяющие эффективно определить стадию инфекционного процесса и клиническую форму болезни, что позволит избежать как гипо-, так и гипердиагностики ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций и поможет решить проблему нерациональной терапии этих заболеваний. Большую практическую значимость имеет анализ ошибок диагностики, разбор сложных диагностических случаев трактовки значимости выявления ДНК ВГЧ6 в ликворе больных детей с клиническими проявлениями нейроинфекций и без них.

Несомненно, важное значение имеет описание случаев хромосомной интеграции ВГЧ6 В у часто болеющих детей, которые были впервые опубликованы в отечественной литературе.

Практические рекомендации отличаются конкретностью и могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической практике и в инфекционных стационарах.

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

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы, аргументированы, отражают содержание работы, соответствуют цели и задачам исследования. Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и практических результатов, сформулированных в диссертации, обусловлены большим объемом исследований у госпитализированных пациентов с острыми ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекциями (более 5700 чел).

Достоинством диссертационного исследования является использование современных методов диагностики, включая генотипирование вида ВГЧ-6 и секвенирование для определения генетического разнообразия, определение хромосомно-интегрированного ВГЧ-6 в ногтевых пластинах.

При статистическом анализе использован достаточный и адекватный спектр параметрических и непараметрических методов.

Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Результаты исследования внедрены в работу медицинских учреждений Санкт-Петербурга: специализированной клиники вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова», Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Результаты научной работы внедрены в учебный процесс и практику научной работы ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Автором сформулированы 5 положений, выносимых на защиту.

Первое положение декларирует, что ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекции являются частыми причинами госпитализации детей грудного и раннего возраста, вызывающими до 9% случаев лихорадки, однако, характерны гипер- и гиподиагностика и нерациональная терапия этих заболеваний.

Второе положение констатирует различия в частоте острых ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций как причины различных клинических форм инфекционных заболеваний у детей, в том числе особенности у новорожденных, имеющих атипичную клиническую картину.

Третье положение отражает вирусологические и генетические особенности ВГЧ-6 А/В вирусов, отмечая, что у всех обследованных пациентов выявлен вид В и не получено достоверных различий в клинических проявлениях ВГЧ-6В-инфекции в зависимости от генотипа вируса.

Четвертое положение констатирует сформулированные автором дополнения клинической классификации ВГЧ-6-инфекции и ВГЧ-7-инфекций с целью систематизации многообразия клинических форм и других характеристик заболевания, актуальных в современных условиях.

Пятое положение отображает разработку автором алгоритмов клинко-лабораторной диагностики различных клинических форм герпесассоциированных

заболеваний у детей разного возраста, нацеленных на предупреждение ошибок диагностики и оптимизации тактики ведения пациентов.

Основные положения диссертации полно отражены в опубликованных работах, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК: 25 печатных работ в отечественных и международных журналах (включая 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ), патент РФ на изобретение № 2627607 от 28.09.2016 «Способ идентификации вариантов А и В вируса герпеса человека 6-го типа».

Структура и объем диссертации

Работа написана в традиционном стиле, материал изложен на 256 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 299 источника: 68 отечественных и 231 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 58 таблицами и 44 рисунками.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации, написан логично, хорошим литературным языком, дает достаточное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы, иллюстрирован 2 таблицами и 9 рисунками.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы необходимо широко внедрять в профессиональную медицину, в работу амбулаторных учреждений и инфекционных отделений детских больниц, занимающихся диагностикой и лечением острых лихорадочных заболеваний у детей и являющихся базой для научных исследований этих заболеваний. В связи с этим чрезвычайно важно использовать их при подготовке педиатров и врачей-инфекционистов, особенно педиатров, на циклах тематического усовершенствования врачей, в учреждениях последиplomного образования.

Необходимо продолжить изучение ВГЧ-6 и ВГЧ-7 ассоциированных заболеваний у отдельных категорий больных с соматическими заболеваниями и особенностями функционирования органов и систем (поражением сердца, ЦНС, урогенитального тракта, бронхолегочной патологии, у беременных и новорожденных, у пациентов с иммунодефицитными состояниями).

Специальность, которой соответствует диссертация

Положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 1, 2, 3, 4, 6 паспорта специальности.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями к диссертационным работам, предъявляемым на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Существенных замечаний по существу и оформлению диссертационной работы нет, однако следует отметить, что название диссертационной работы «Совершенствование клинико-лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 и 7 типов у детей» не отражает полностью масштаба выполненного исследования. Имеющиеся опечатки и стилистические неточности не влияют на сущность работы и выводы, вытекающие из нее.

В ходе анализа диссертационной работы возникли несколько вопросов, носящих дискуссионный характер и не снижающих общей положительной оценки работы.

1. В работе подчеркивается, что для диагностики острой ВГЧ-6 и ВГЧ-7 инфекции необходимо использовать плазму, а не цельную кровь и не сыворотку. Является ли такой подход обычной клинической практикой?
2. Чрезвычайно интересной находкой является выявление ДНК ВГЧ-6 у пациентов без признаков нейроинфекции. Считаете ли Вы перспективными дальнейшие исследования в отношении ВГЧ-6 и ВГЧ-7? Есть ли клинические показания для отбора таких групп?
3. У Вас описана большая группа пациентов, обследованных на наличие хромосомно-интегрированного ВГЧ-6. Какие показания для обследования Вы можете предложить?

Заключение

Диссертационная работа Никольского Михаила Андреевича на тему: «Совершенствование клинико-лабораторной диагностики инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 и 7 типов у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение: разработка инновационных подходов к диагностике ВГЧ-6 инфекции для совершенствования верификации и дифференциальной диагностики заболеваний, вызываемых герпесвирусами 6 А/В и 7 типов. Указанная научная проблема решена автором на основе теоретического обоснования и участия в конструировании новых поколений тест-систем, позволяющих определять виды ВГЧ-6 А/В, создания алгоритмов для диагностики различных клинических форм заболеваний (инфекционный мононуклеоз, вирусный менингоэнцефалит, лихорадка без сыпи и внезапная экзантема). Диссертационное исследование М.А. Никольского внесло значительный научный вклад в установление вирусологической и генетической структуры циркулирующих в Санкт-Петербурге штаммов ВГЧ-6 В, а также в представления о клинико-вирусологических параллелях, этиологической связи ВГЧ-6 и ВГЧ-7 с инфекционными заболеваниями у детей различного возраста.

Диссертация М.А. Никольского, выполненная в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Д.А. Лиознова, полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Отзыв на диссертационную работу Никольского М.А. был заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (протокол № 8 от 30.10.2025 г.).

И.о. заместителя Генерального директора
по научной и образовательной деятельности

д.м.н.



Ермоленко Константин Дмитриевич

Подпись д.м.н. Ермоленко К.Д. заверяю:

Ученый секретарь
к.м.н., доцент



Волжакин Валерий Михайлович

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9. Телефон: 8 (812) 234-17-71 e-mail: niidi@niidi.ru

