

## ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, доцента Кокоревой Светланы Петровны на диссертационную работу Пермяковой Анны Владимировны «Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4,5,6 типов у детей до 7 лет» представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни»

### Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В последнее время герпесвирусные инфекции, вызываемые целой группой вирусов герпеса, патогенных для человека (ВГЧ), признаются актуальной медико-социальной проблемой вследствие их широкой распространенности в человеческой популяции, пожизненного сохранения в организме и установленной роли в реализации целого спектра патологических состояний. В ряде случаев они играют ключевую этиологическую роль в развитии инфекционных заболеваний или выступают как триггеры иммунопатологических состояний и онкологических заболеваний. Уже в детском возрасте большинство людей инфицируются вирусами герпетической группы, однако дальнейшая реализация инфекционного процесса может проходить по самым разным сценариям от бессимптомных форм до фатальных проявлений болезни. Причины реактивации ВГЧ до конца полностью не изучены, считается, что переходу вируса из латентного состояния в литическое способствуют неблагоприятные факторы внешней среды, психоэмоциональные перегрузки, эндокринные нарушения, иммунодефицитные состояния, иммуносупрессивная терапия. Как правило, первичное инфицирование ВГЧ 1,2,3, как и их реактивация на фоне снижения иммунного ответа, протекают с определенной клинической картиной, имеют четкие критерии активности и подходы к терапии.

ВГЧ4,5,6, несмотря на широкое изучение данной проблемы отечественными и зарубежными коллегами, возрастающие лабораторные и терапевтические возможности, остаются во многом нерешенной проблемой здравоохранения. Это связано с многообразием клинических проявлений, частотой выявления этих возбудителей при другой патологии как «инициаторов» или «свидетелей» патологического процесса, отсутствием единых подходов к терминологии, диагностике, интерпретации результатов лабораторных исследований, классификации (МКБ-10 не позволяет учитывать отдельные проявления ВГЧ инфекций) и терапии. В настоящее время не существует единого универсального маркера, способного отличить фазу инфекционного процесса, вызванного ВГЧ 4,5,6. Актуальность данного исследования определяется необходимостью создания простых диагностических алгоритмов в отношении персистирующих герпесвирусных инфекций у детей, позволяющих интерпретировать множество первичных клинических данных, решать прогностические задачи, обосновать врачебную тактику.

### **Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов**

Достоверность представленных данных определена соответствием основным положениям доказательной медицины, обусловлена тщательным планированием дизайна работы, достаточным количеством обследованных, продуманным использованием критериев включения пациентов, использованием современных аналитических методов исследования. Диссертационная работа Пермяковой А.В. выполнена в дизайне сравнительного ретроспективного описательного одномоментного исследования с использованием для решения некоторых задач проспективного наблюдательного исследования по типу «случай- контроль». В работе, на разных этапах ее выполнения, проанализированы данные наблюдения за 14 892 пациентов с диагностированными герпесвирусными

инфекциями, обследованы 1281 ребенок основной группы и 249 здоровых детей. Таким образом, научные положения диссертации сделаны на большом фактическом материале, полученном в результате многолетних собственных исследований и анализе результатов опубликованных другими авторами (1096 человек). Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные современные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой статистической значимости результатов работы и полученных выводов. Выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Научная новизна исследования**

В представленной работе впервые установлены возрастные особенности определения ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови и слюне детей до 7 лет в Пермском Крае.

С помощью метаанализа определена частота встречаемости и количество ДНК ВГЧ-4,5,6А/В определяемое в крови и слюне как больных острыми формами ВГЧ-4,5,6А/В инфекции, так и здоровых детей. Предложена диагностическая градация степени вирусной нагрузки ДНК ВГЧ 4,5,6А/В и установлены диагностические интервалы, рассчитаны прогностические значения количества ДНК в крови и слюне детей различного возраста с различными формами инфекции.

В ходе работы установлены клинико-лабораторные факторы, определяющие вероятность активной фазы герпесвирусного инфекционного процесса. С помощью математического моделирования инфекционного процесса сформулирован персонафицированный алгоритм диагностики активной фазы инфекционного процесса, вызванного ВГЧ-4,5,6А/В инфекции у детей раннего возраста и дошкольников.

Предложен новый алгоритм для практического врача, позволяющий определить вероятность активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В, и на его основе разработан программный продукт, представляющий собой, систему поддержки принятия врачебного решения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В представленной работе, соискателем научно обоснована бинарная классификация герпесвирусных инфекций, логично вытекающая из сформулированных понятий фаз инфекционного процесса вызванного ВГЧ-4,5,6 типа. Такой подход не отторгает имеющихся на сегодня классификаций, подчеркивая для практического здравоохранения наиболее важную составляющую инфекционного процесса, влияющую на выбор тактики ведения пациента. На основании математического моделирования и использования комплекса новых медицинских технологий обоснованы концептуально-диагностические закономерности определения фазы инфекционного процесса и прогноза, инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6 у детей до 7 лет. В работе представлен новый алгоритм диагностики клинически и лабораторно активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В, способствующий своевременному распознаванию неспецифических проявлений заболевания у детей, а следовательно, оптимизации терапевтической тактики и профилактики, позволяющий повысить качество оказываемой медицинской помощи. Данный алгоритм не учитывает бессимптомную активацию данной группы инфекций, однако с точки зрения практического использования это вполне обосновано, так как данная ситуация требует только продолжения динамического наблюдения за пациентом. Доказанная положительная корреляция уровня ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови позволяет использовать предложенные значения для прогнозирования клинического течения заболевания. Разработанный «Программный продукт по прогнозированию вероятности активной фазы инфекционного процесса, вызванного ВГЧ 4,5,6 у детей» и

защищенные патентами способы оценки эффективности терапии в динамике болезни, позволяют определять индивидуальную стратегию и тактику этиотропного лечения. Полученные новые данные являются информативными, термины научно обоснованы и служат систематизации и упорядочиванию имеющихся знаний.

### **Оценка содержания и завершенности диссертации**

Диссертация состоит из традиционных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, восьми глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, всего 232 страницы машинописного текста. Указатель цитируемой литературы содержит 329 источников, в том числе 264 иностранных. Работа иллюстрирована 30 рисунками, содержит 49 таблиц и 7 клинических примеров.

Во введении представлена значимость вирусов семейства *Herpesviridae* (4,5,6 типа) в формировании детской инфекционной патологии. Обзор литературы включает совокупность современных данных о результатах отечественных и зарубежных исследований, посвященных заболеваниям, вызванным вирусами герпеса человека 4,5,6 у детей. Автором показана значимость острых и реактивированных ВГЧ4,5,6 инфекций, особенностью которых является неспецифичность клинической картины, затрудняющая своевременную постановку диагноза и назначение лечения. Обзор литературы написан грамотно и достаточно полно освещает изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы» представлена схема и дизайн исследования, даны характеристики обследованных пациентов, описаны исследованные группы с указанием критериев включения в исследование и исключения, описаны применяемые клинические, лабораторные и статистические методы исследования. Хочется отметить большой объем проведенных исследований, хорошо спланированный дизайн работы,

глубину проведенной статистической обработки материала. В работе не анализировались такие критерии активности инфекционного процесса, как количество и авидность обнаруженных вирусоспецифических антител, определение антительного ответа к отдельным структурным и неструктурным белкам, однако это не умоляет глубины проведенного исследования в связи с малой доступностью данных методов исследования в практическом здравоохранении. Несомненным достоинством работы является использование наиболее доступных на практике методик обследования детей, что делает работу востребованной для широкого круга врачей.

В главе 3 «Анализ частоты заболеваний, вызванных ВГЧ-4,5,6А/В у детей в Пермском Крае, метаанализ диагностических критериев инфекции» автор приводит результаты собственного исследования частоты ВГЧ4,5,6-ассоциированных заболеваний, указывает на существующую проблему в виде гипер/гипо диагностики данных состояний у детей. Это наблюдение очень актуально и для других регионов РФ, так как представленные в работе дефекты типичны, что обосновывает своевременность проведенного исследования для решения данной проблемы. В главе описаны результаты проведенного метаанализа, согласно которым активную ВГЧ 4,5,6А/В инфекцию у детей, как первичную, так и реактивированную, маркирует количественная оценка вирусной ДНК в двух биологических субстратах - крови и слюне, при этом ключевым параметром активности процесса выделяется уровень ДНК крови. Данные наблюдения согласуются с ранее проводимыми исследованиями и позволяют научно обосновать минимально необходимый спектр планируемых исследований для установления факта инфицированности пациента и активности инфекционного процесса.

В главе 4 «Активная фаза инфекционного процесса ВГЧ 4,5,6 А/В инфекции: первичная и реактивированная инфекция» дан сравнительный анализ активной и неактивной форм ВГЧ4,5,6 инфекции, проведен корреляционный анализ значений вирусной нагрузки с основными



клинико-лабораторными синдромами. В главе проведено детальное описание клинических особенностей реактивированной формы ВГЧ4,5,6 инфекции, в сравнении с первичной формой заболевания: описаны особенности течения заболевания, выраженности клинических синдромов, изучены результаты лабораторных исследований. Исследование, проведенное в данном разделе работы, еще раз подчеркивает развитие инфекционного мононуклеоза, как при первичном инфицировании, так и при реактивации инфекции, устанавливает скрининговые анамнестические факторы реактивации ВГЧ 4,5,6А/В инфекции. Особое место отведено изучению результатов сравнительного анализа значений вирусной нагрузки ВГЧ 4,5,6 в крови и слюне пациентов. Приведены подробные клинические примеры, иллюстрирующие полученные результаты исследования.

В главе 5 «Клинические и лабораторные критерии активной фазы цитомегаловирусной инфекции» представлены результаты клинико-лабораторного описания активной цитомегаловирусной инфекции, проведен корреляционный, регрессионный и многофакторный анализ полученных данных. Установлены критерии активной ЦМВИ у детей до 7 лет, включающие 5 клинических и 4 лабораторных показателя, что позволило предложить регрессионную статистически значимую модель определения активности инфекции для практического применения.

В главе 6 «Клинические и лабораторные критерии активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр» приведено подробное описание клинико-лабораторных синдромов активной ЭБВ-инфекции, проведен сравнительный анализ с реактивированной формой инфекции. Подробно представлены результаты определения вирусной нагрузки в крови и слюне пациентов с различными формами инфекции (острой/реактивированной). Описаны результаты корреляционного, регрессионного и многофакторного анализа данных, предложены критерии активной ЭБВ-инфекции.

В главе 7 «Клинические и лабораторные критерии активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В» приводится описание результатов сравнительного и корреляционного анализа клинико-лабораторных симптомов (синдромов) активной ВГЧ6А/В инфекции, ключевыми из которых являются 3 клинических и 2 лабораторных показателя. Представлены результаты регрессионного и многофакторного анализа данных, предложены критерии активной ВГЧ6А/В инфекции в разных возрастных группах.

В главе 8 «Определение фазы инфекционного процесса инфекции, вызванной ВГЧ 4,5,6А/В у детей» предложен алгоритм диагностики активной ВГЧ4,5,6А/В инфекции, в соответствии со значениями специфичности и чувствительности проведена градация на частные и общие критерии, приведены примеры использования диагностического алгоритма, демонстрирующие его эффективность. Предложенная удобная в использовании программа, на основе разработанного алгоритма, позволит в сложных клинических случаях рассчитать вероятность активной ВГЧ 4,5,6 у конкретного ребенка и быстро принять решение о дальнейшей тактике ведения пациента.

Заключение, 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». Содержание автореферата соответствует материалу, изложенному в диссертации и опубликованных работах. Материалы диссертационной работы многократно были представлены на конгрессах и конференциях.

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет. В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы. При



изучении работы, в плане дискуссии возникли вопросы, не влияющие на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. Как Вы оцениваете возможность и частоту развития бессимптомных форм активной ВГЧ 4,5,6А/В инфекций?

2. Каковы критерии бессимптомных форм активной ВГЧ 4,5,6А/В инфекций и тактика врача при их выявлении?

### Заключение

Диссертация Пермяковой Анны Владимировны на тему «Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4,5,6 типов у детей до 7 лет», представленная к защите 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 решена научная проблема по разработке теоретических и практических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области детских инфекционных болезней, а именно: предложена и обоснована классификация фаз инфекционного процесса вызванного ВГЧ-4,5,6 типа, дано определение понятия реактивации и ее факторов, разработан новый алгоритм диагностики активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В, способствующий своевременному распознаванию неспецифических проявлений заболевания у детей, а следовательно оптимизации терапевтической тактики и профилактики, позволяющий повысить качество оказываемой медицинской помощи, что имеет важное хозяйственное значение.

По своей актуальности, новизне, фундаментальной и научно-практической значимости, уровню выполнения, научно-практической ценности полученных результатов диссертация А.В. Пермяковой полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским

диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции от 01.10.2018 г.), а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни».

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015.г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

**Официальный оппонент:**

Заведующая кафедрой инфекционных болезней

ФГБОУ ВО «Воронежский

государственный медицинский

университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России,

доктор медицинских наук, доцент

 Кокорева С.П.

ФГБОУ ВО «Воронежский госу;

медицинский университет

им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 1.

Тел:(473) 253-00-05

E-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись Кокоревой С.П.

«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров

ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.

Минздрава России

 Скорынин С.И.