

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 Солдатовой Евгении Юрьевны «**ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ**» представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – «**Инфекционные болезни**»

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В настоящее время здоровье детского населения является важнейшим приоритетом государственной политики России и одной из основных его ценностей. В этой связи причины тяжелых форм и неблагоприятных исходов инфекционных заболеваний и их взаимосвязь с соматическими заболеваниями заслуживают особого внимания в детском возрасте. Инфекционная составляющая и развитие аутоиммунных процессов рассматриваются при различных заболеваниях: рассеянный склероз, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, гематологические заболевания, болезни легких и т.д.

Болезни суставов – сложная проблема, которая имеет свою историю. Большой вклад в отечественную артрологию внес академик Анатолий Иннокентьевич Нестеров, который в 1946 году предложил классификацию болезней суставов, и в последующие годы уделял огромное внимание ревматизму, отстаивал позицию стрептококковой этиологии и разрабатывал лечение и реабилитацию данного заболевания. Нестеров А.И. предложил рассматривать ревматизм как клинко-иммунологическое системное заболевание, которое связано с воспалением ротоглотки и может иметь волнообразное течение. На сегодняшний день, у детей, среди хронических заболеваний суставов большое значение по распространенности и исходам заболевания, имеет ювенильный артрит (ЮА), разновидностью которого является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). К сожалению, этиология артритов в настоящее время не всегда «раскрывается». В предыдущие десятилетия, в качестве этиологических возбудителей суставных болезней рассматривались бактерии, возбудители кишечных инфекций, внутриклеточные агенты (хламидии и микоплазмы). Однако, о возможном значении в инициации ювенильного артрита герпесвирусами, исследований практически не проводилось. На сегодняшний день

нет данных по частоте и структуре активных форм герпесвирусных инфекций у больных с вариантами течения ювенильных артритов. Следует отметить, что сложности дифференциальной диагностики ревматических болезней и многих герпесвирусных заболеваний заключаются в том, что заболевания носят системный характер и могут проявляться схожими клиническими симптомами: лихорадкой, гепатомегалией и/или спленомегалией, генерализованной лимфаденопатией.

Ценность и актуальность проведенного автором Солдатовой Е.Ю. исследования заключается в том, что выполненная работа по своей сути является «пионерской», в которой на основе генно-инженерных генетических методов (ПЦР-диагностики) был установлен диагноз герпетических инфекций и определена тактика этиотропной терапии в комплексном лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом.

Работ, которые бы обосновывали важное значение диагностики герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом в дебюте заболевания, уточняли бы клинические группы, нуждающиеся в таком обследовании, и изучили эффективность противовирусной терапии недостаточно. Поэтому, в высшей степени актуальна разработка тактики ведения детей с ювенильным артритом, имеющих активные формы герпесвирусных инфекций.

Научная новизна результатов диссертации

Автором впервые получены данные о частоте и структуре активных форм герпесвирусных инфекций у детей разных возрастных групп в зависимости от формы ювенильного артрита, а также описаны клинические формы течения активной герпесвирусной инфекции (кожная, лимфопролиферативная, смешанная) у детей с ювенильным артритом.

Диссертантом Солдатовой Е.Ю. установлено негативное влияние активной герпесвирусной инфекции на эффективность базисной терапии ювенильного артрита и научно обосновано применение препаратов с противовирусным действием в комплексном лечении детей. Впервые доказано влияние активной герпесвирусной инфекции и характера ее клинических форм на клинико-лабораторную активность ювенильного артрита и необходимость включения противовирусных препаратов для ее лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Работа Солдатовой Е.Ю. ориентирована преимущественно на врачей педиатров, ревматологов и инфекционистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь как амбулаторно, так и в стационарах.

В своей работе Солдатовой Е.Ю. были предложены и введены интегральные показатели (ИП) для дифференциальной диагностики этиологии лимфопролиферативного синдрома у

пациентов с ювенильным артритом (герпесвирусная инфекция & течение ювенильного артрита) на клиническом этапе и оценке назначения противовирусной терапии. В этой связи были разработаны четыре ИП для клинической оценки состояния пациента с ювенильным артритом, три из которых рекомендованы к практическому применению. Определены пороговые значения интегральных показателей для оценки прогноза течения ювенильного артрита у детей. Описаны клинические варианты течения (моно- и сочетанной инфекции герпесвирусной этиологии) у детей с различными формами ЮА. Установлены маркеры прогноза тяжелого течения ювенильного артрита в зависимости от клинической формы активной герпесвирусной инфекции.

Достоинством настоящей диссертационной работы является владение диссертантом статистическим аппаратом для обработки результатов исследований. Создана и апробирована программа ЭВМ, которая позволяет на практике оценить течение ювенильных артритов у детей с герпетическими инфекциями. На сегодняшний день получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023616792 «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами», зарегистрированной в Реестре программ ЭВМ от 03 апреля 2023 года.

Полученные новые данные являются информативными, термины научно обоснованы и служат систематизации и упорядочиванию имеющихся знаний.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом

Диссертация состоит из традиционных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, всего 187 страниц машинописного текста. Указатель цитируемой литературы содержит 241 источник, в том числе 127 иностранных. В работе представлены 60 таблиц, 43 рисунка, описан 1 клинический пример.

Во «введении» представлена значимость герпесвирусных инфекций как причинного агента, усугубляющего дефект иммунорегуляторных систем и обуславливающего развитие иммунных нарушений, лежащих в основе ювенильного артрита и требующих соответствующей коррекции. В педиатрической литературе имеются единичные работы по лечению герпетической составляющей ЮИА.

В «обзоре литературы» освещены современные данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных роли герпесвирусных инфекций в формировании соматической и аутоиммунной патологии у детей. Представлены новые интересные данные, касающиеся сложностей диагностики герпесвирусных инфекций у детей с ЮА, а

также особенностей выбора базисной терапии. Обзор литературы достаточен по объёму, 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 и невключения в исследование, описаны применяемые клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

В третьей главе «Распространенность и структура герпесвирусных инфекций у больных с разными формами ювенильных артритов», автором по результатам собственного исследования, проанализирована частота выявления и структура активной герпесвирусной инфекции у больных ювенильным артритом, обобщена характеристика пациентов с ювенильным артритом в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции и ее этиологии и возраста. Показано, что у детей старше 12 лет при манифестации ювенильного артрита большое значение имеет α -герпесвирусная инфекция (ВПГ-1, VZV) и протекают они с периодической реактивацией в течение длительного времени. У детей младше 7 лет преобладает ВГЧ-6А/В, и сохраняется в активной форме на начальных стадиях заболевания, поддерживая развитие наиболее тяжелых системных форм.

В четвертой главе «Частота и характер клинических проявлений герпесвирусной инфекции у больных с разными формами ювенильных артритов» диссертантом проведен сравнительный анализ клинических симптомов у больных ювенильным артритом в зависимости от наличия герпесвирусной инфекции (моно- и герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии). У пациентов с ЮА с одинаковой частотой (около 30-35%) встречается кожная, лимфопролиферативная и смешанная формы активной герпесвирусной инфекции. В главе детально описана оценка лимфопролиферативного синдрома с помощью интегральных показателей. Проанализированы корреляционные связи между интегральными (ИП) и лабораторными показателями у пациентов с активной герпесвирусной инфекцией. Наибольшая выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с ЮА была присуща активной моно-ВГЧ-6А/В. Кожные проявления у пациентов ЮА были обусловлены альфа-герпесвирусами (ВЗВ в 100% и ВПГ-1 в 92,9%).

Пятая глава «Клинические и лабораторные особенности течения ювенильных артритов на фоне активных форм герпесвирусных инфекций» посвящена характеристике ювенильного артрита и степени его активности в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции по оценке лабораторных показателей.

У больных с реактивным ювенильным артритом автором выявлены клинические особенности герпесвирусов: альфа-герпесвирусные инфекции имеют преимущественно местные кожные проявления. Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВЭБ, а также герпесвирусные

инфекции сочетанной этиологии, характеризуются более ранним дебютом, выраженным лимфопролиферативным синдромом и изменениями гемограммы.

В шестой главе «Оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ювенильного артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусной инфекции» диссертантом оценена эффективность базисной терапии ювенильного артрита в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции, а также эффективность противовирусной терапии в комплексном лечении ювенильного артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусных инфекций. Тактика лечения была разработана автором, представлена в виде алгоритма ведения пациента и программой ЭВМ.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций соответствуют требованиям ВАК РФ. Научные положения диссертации обосновываются автором результатами проведенных ранее исследований, а также многолетних собственных исследований, выполненных на достаточном фактическом материале. Работа проводилась в период 2010 по 2019 года, комплексно обследовано и осмотрено лично автором 164 ребенка в возрасте от 1 года до 17 лет.

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. Достоверность результатов диссертационного исследования определяется его соответствием основным положениям доказательной медицины: выборки обследованных пациентов репрезентативны, объем проведенных наблюдений достаточен, использованы современные аналитические методы исследования. Выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования.

Заключение Солдатова Е.Ю. провела анализ полученных в ходе исследования результатов, сопоставляя их с данными литературы по теме диссертации.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором самостоятельно осуществлено планирование, организация и проведение исследования по всем разделам диссертации. Подготовлены материалы для публикаций. 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». Работа отличается целостностью, завершенностью, соответствием содержания диссертации. Содержание автореферата соответствует

материалу, изложенному в диссертации и 14 опубликованных работах, в том числе 9 – поименованных в перечне ВАК. Разработана программа для ЭВМ «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами» (свидетельство о государственной регистрации № 2023616792 получено 03.04.2023 года), материалы диссертации использованы в подготовке монографии «Инфекция, вызванная Human betahepesvirus 6A/B у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия)» Мелехина Е.В., Горелов А.В., и были многократно представлены на конгрессах и конференциях, в том числе международных.

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет, при этом при ее изучении возникло несколько вопросов, не влияющих на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

Оценивая работу Солдатовой Е.Ю. в целом положительно, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы дискуссионного характера:

1. В главе 6 «Оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ювенильного артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусной инфекции» Вами был описан опыт применения инозина пранобекс в терапии пациентов с ювенильным артритом. Уточните, почему результаты этих исследований не нашли отражения в выводах?

2. В Вашей работе был сделан акцент на диагностику активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами методом ПЦР в крови. Имеет ли смысл ориентировать практического врача на результаты комплексной диагностики, включая и данные серологических методов исследования?

Заключение

Диссертация Солдатовой Евгении Юрьевны «Диагностика и терапия активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена научная задача по оптимизации диагностики и терапии активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом, разработаны теоретические и практические положения, которые имеют большое значение в области инфекционных болезней.

По актуальности темы, уровню выполнения, научно-практической ценности, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Солдатовой Е.Ю. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, изложенным в пунктах п.9 «Положения о присуждении ученых степеней ВАК Российской Федерации», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями Постановления Правительства РФ №1539 от 11.09.2021г.), а ее автор – Солдатова Евгения Юрьевна – заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22.- «Инфекционные болезни».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук

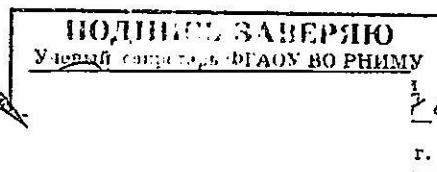
Марина Сергеевна Савенкова

Даю согласие 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.

Марина Сергеевна Савенкова

Подпись профессора М.С. Савенковой заверяю:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 117997, г.Москва, ул.Островитяновская, д.1
Тел.: (405) 627-24-00
e-mail: rsmu@rsmu.ru



Handwritten signature
г.