

## 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 диссертацию 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 настоящее время важнейшим приоритетом государственной политики России и одной из основных его ценностей является здоровье детского населения. Причины тяжелых форм и неблагоприятных исходов инфекционных заболеваний остаются мало изученными. Проблемы распространенности  $\beta$ - и  $\gamma$ -герпесвирусов в детской популяции, особенно у детей дошкольного возраста, остаются не уточненными по ряду причин: бессимптомным течением и отсутствием регистрации по МКБ-10 ряда клинических форм.

На сегодняшний день нет четких данных в количественном отношении первичных манифестных форм ВГЧ 4,5,6А/В в общей структуре заболеваний и реактивации этих заболеваний. Первичное инфицирование герпесвирусами может проявляться бессимптомно и манифестно. Однако в настоящее время не существует единого универсального маркера, способного отличить фазу инфекционного процесса, вызванного ВГЧ 4,5,6А/В. Реактивация вирусов сопровождается выделением вирионов в жидкости организма, и передачей вируса новым хозяевам. У каждого из вирусов этой группы имеются «тропные» клетки при инфицировании: для ЭБВ это В-лимфоциты, для ЦМВ – моноциты, для ВГЧ-6 – Т-лимфоциты. Все герпесвирусы способны заражать клетки эпителия ротовой полости, которая является источником аэрозольного распространения инфекций.

Проведенный научный анализ состояния проблемы герпесвирусных инфекций в детском возрасте, изучение литературных источников и полученные результаты позволили автору сформулировать общую концепцию настоящего исследования: универсальное свойство герпесвирусов, в виде пожизненного существования в клетках организма-хозяина обуславливает наличие инфекционного процесса в двух фазах - активной и неактивной, что имеет приоритетное значение для терапевтической тактики и определения состояния иммунной системы ребенка.

Согласно гипотезе, предложенной автором, активную фазу инфекционного процесса, вызванного ВГЧ-4,5,6А/В, рекомендуется обозначать по количеству содержания ДНК вирусов в слюне и крови. Метод ПЦР-диагностики, определяющий количество ДНК вируса, может использоваться в прогнозировании течения инфекционного процесса (реактивации). Несмотря на существование различных методов диагностики ВГЧ-4,5,6А/В инфекции, на сегодняшний день отсутствует четкая методика, позволяющая определить вид и стадию инфекционного процесса. Таким образом, оценка фаз инфекционного процесса на основании современных математических методик, предложенная автором - Пермяковой А.В., является весьма актуальной для разработки единых алгоритмов и рекомендаций для практического здравоохранения.

### **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 большом фактическом материале. В работе за период с 2015 по 2020 год было проанализировано как по амбулаторным картам, историям болезни, так и осмотрено лично автором 14892 ребенка в возрасте от 1 до 7 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.

### **Научная новизна результатов диссертации**

Автором впервые установлены возрастные особенности определения ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови и слюне детей до 7 лет в Пермском Крае. На основании метаанализа и собственного наблюдения, определена частота встречаемости и количество ДНК ВГЧ-4,5,6А/В, определяемое в крови и слюне у больных и здоровых детей, предложена диагностическая градация степени вирусной нагрузки ДНК изучаемых герпесвирусов в различные возрастные периоды. Диссертантом впервые установлены прогностические значения вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови и слюне детей с различными формами инфекции.

Достоинством настоящей диссертационной работы является владение диссертантом математическим и статистическим аппаратом для обработки результатов исследований. Все значимые результаты имеют оценку с точки зрения статистической достоверности, при этом соискатель четко описывает уровень статистической значимости, привлекая для этого именно те инструменты, которые требуются в соответствии с природой исследуемых значений (р-значение или доверительный интервал). Также в зависимости от вида распределений корректно использовались соответствующие критерии определения статистической значимости. Таким образом, можно отметить, что соискатель полностью владеет математическим и статистическим инструментарием, в том числе и программным обеспечением для его применения в целях корректной обработки результатов наблюдений и экспериментов.

Впервые на большом материале был проведен факторный анализ и математическое моделирование инфекционного процесса, вызванного ВГЧ 4,5,6А/В, на основании которых Пермякова А.В. смогла сформулировать персонифицированный алгоритм диагностики активной фазы инфекционного процесса, вызванного ВГЧ-4,5,6А/В инфекции у детей. Диссертантом разработан программный продукт, основанный на предложенном алгоритме, позволяющий определить вероятность активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Работа Пермяковой А.В. ориентирована преимущественно на врачей педиатров и инфекционистов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь как амбулаторно, так и в стационарах.

Диссертантом научно обоснована бинарная классификация герпесвирусных инфекций, сформулированы понятия фаз инфекционного процесса вызванного ВГЧ-4,5,6 типа, определено дополнение понятия реактивации и ее факторов. Применение математического моделирования и использование комплекса новых медицинских технологий позволило автору обосновать концептуально-диагностические закономерности определения фазы инфекционного процесса и прогноза, инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6 у детей до 7 лет.

Новый алгоритм диагностики активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В, представленный диссертантом, способствует своевременному распознаванию неспецифических проявлений заболевания у детей, а следовательно, и оптимизации терапевтической тактики и профилактики, которые позволяют повысить качество оказываемой медицинской помощи. 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.

## **Структура диссертационной работы**

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. В работе представлены 49 таблиц, 30 рисунков, описано 7 клинических примеров.

Во введении представлена значимость вирусов герпеса человека 4,5,6А/В типов в формировании детской инфекционной патологии. В обзоре литературы освещены современные данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных заболеваниям, вызванным вирусами герпеса человека 4,5,6 типа у детей. Диссертантом проведен анализ клинических вариантов течения, показана значимость острых и реактивированных форм ВГЧ4,5,6 инфекций, особенностью которых является неспецифичность клинической картины, затрудняющая своевременную диагностику и назначение лечения. 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 главе 3 «Анализ частоты заболеваний, вызванных ВГЧ-4,5,6А/В у детей в Пермском Крае, метаанализ диагностических критериев инфекции», автором проанализированы результаты собственного исследования частоты ВГЧ4,5,6-ассоциированных заболеваний у детей. В главе описаны результаты проведенного метаанализа, согласно которым активную ВГЧ 4,5,6А/В инфекцию у детей, как первичную, так и реактивированную, маркирует исключительно количественная оценка вирусной ДНК в крови и слюне

пациентов. В главе представлена структура заболеваемости и клинические диагнозы у детей с герпесвирусными инфекциями. На амбулаторном и госпитальном этапе выявлены различия: ЦМВ больше диагностируется на амбулаторном этапе (46,6%), а ВГЧ6 – в стационарных условиях.

Среди всех маркеров герпесвирусных инфекций наиболее часто диагностируется ВГЧ-6А/В. Возрастными особенностями можно считать преобладание ЦМВ и ВГЧ-6А/В маркеров у детей в возрасте до четырех лет, ЭБВ – в старшей возрастной группе.

В главе 4 «Активная фаза инфекционного процесса ВГЧ 4,5,6 А/В инфекции: первичная и реактивированная инфекция» диссертантом проведен сравнительный анализ активной и неактивной форм ВГЧ4,5,6А/В инфекции, корреляционный анализ значений вирусной нагрузки с основными клинко-лабораторными синдромами. В главе детально описаны клинко-лабораторные особенности реактивированной формы ВГЧ4,5,6А/В инфекции, в сравнении с первичной формой заболевания. Особое место отведено изучению результатов сравнительного анализа значений вирусной нагрузки ВГЧ 4,5,6 в крови и слюне пациентов. Глава иллюстрирована подробными клиническими примерами.

В главе 5 «Клинические и лабораторные критерии активной фазы цитомегаловирусной инфекции» представлены результаты корреляционного, регрессионного и многофакторного анализа активной цитомегаловирусной инфекции, предложены научно обоснованные критерии активной ЦМВИ у детей до 7 лет.

Автором выделены критерии, прогнозирующие активную ЦМВИ которые могут быть объединены в два прогностических фактора: основной, состоящий из клинических симптомов (лихорадка длительностью более 5 дней и лимфаденопатия «пакетами»), а также и значений ДНК ЦМВ в крови более 3,6lg и дополнительный, учитывающий наличие хронических заболеваний ЛОР-органов.

В главе 6 «Клинические и лабораторные критерии активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр» диссертантом подробно

описаны клинико-лабораторные синдромы активной ЭБВ-инфекции, дано сравнение с реактивированной формой инфекции. В главе представлены результаты определения вирусной нагрузки в крови и слюне пациентов с различными формами инфекции, результаты корреляционного, регрессионного и многофакторного анализа, предложены критерии активной ЭБВ-инфекции.

В главе 7 «Клинические и лабораторные критерии активной инфекции, вызванной ВГЧ-6 А/В» приводится описание результатов сравнительного, корреляционного, регрессионного и многофакторного анализа клинико-лабораторных симптомов (синдромов) активной ВГЧ6А/В инфекции, предложены критерии активной ВГЧ6А/В инфекции.

В главе 8 «Определение фазы инфекционного процесса инфекции, вызванной ВГЧ 4,5,6А/В у детей» диссертантом предложен алгоритм диагностики активной ВГЧ4,5,6А/В инфекции, приведены примеры использования диагностического алгоритма.

**Заключение** Пермякова А.В. провела анализ полученных в ходе исследования результатов, сопоставляя их с данными литературы по теме диссертации.

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 33 опубликованных работах, в том числе 12 – поименованных в перечне ВАК. Материалы диссертационной работы многократно были представлены на конгрессах и конференциях.

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:

1. В главе «Материалы и методы» Вами были описаны методы диагностики пациентов (ЭКГ, ультразвуковое исследование, иммунологическое). Уточните, почему результаты этих исследований не нашли отражения в описании и выводах?

2. В Вашей работе в основном был сделан акцент на диагностике герпесвирусов 4,5,6 типов по результатам ПЦР в разных точках (кровь, слюна). Имеет ли смысл ориентировать практического врача на результаты комплексной диагностики, включая и данные серологии?

3. Предполагаете ли Вы продолжить настоящее исследование и рекомендовать индивидуальный подход и мониторинг инфекций у пациента?

### **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, разработаны теоретические и практические положения, 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, дополнено 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, 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».

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доктор медицинских наук



М.С. 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.



М.С. Савенкова

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

Подпись М.С. Савенковой заверяю:

