

ОТЗЫВ

официального оппонента Михайловой Е.В.

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 настоящее время, по данным ВОЗ, почти 90% населения земного шара инфицированы одним или несколькими видами герпес-вирусов, для которых характерно первичное инфицирование в детском возрасте, с последующим пожизненным сохранением в латентном состоянии в организме человека. Эпидемиологическое и экономическое бремя, связанное с инфекционными заболеваниями, вызванными β - и γ -герпесвирусами, в настоящее время остается недооцененным. Самым значительным, универсальным объединяющим свойством, β - и γ -герпесвирусов, является их способность пожизненного существования в клетках организма-хозяина с развитием стойкой латентной (неактивной) инфекции. Первичная встреча с герпесвирусами 4,5,6 типов происходит в раннем детстве, и может протекать как в виде различных клинических форм болезни, так и бессимптомно. В случае бессимптомного течения вирусы ведут себя не патогенно, и остаются незамеченными в течение всей жизни, однако при некоторых условиях может произойти реактивация и инфекционный процесс переходит в острую стадию развития. Реактивация герпесвирусов обуславливает различные клинические формы инфекции, а также утяжеляет течение соматических заболеваний, и может привести к лимфопролиферативной патологии. Причины реактивации полностью не изучены, поскольку исследования в реальных условиях живого организма крайне затруднительны, считается что инфекция, неблагоприятные факторы внешней среды, психоэмоциональные перегрузки, эндокринные

нарушения, иммунодефицитные состояния, иммуносупрессивная терапия способствуют активации вируса, увеличение вирусной нагрузки. Процесс вирусной реактивации тесно связан с иммунной системой, которая является одной из самых сложных известных биологических систем, и которая весьма успешно поддается описанию математическими методами. В представленной работе определяются клинико-лабораторные критерии активной герпесвирусной инфекции ВГЧ 4,5,6А/В типа с помощью многомерного математического анализа. По результатам данного анализа представлен единый алгоритм диагностики активации герпетической вирусной инфекции, что позволяет изменить качество медицинской помощи данной категории пациентов.

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов. Диссертационное исследование соответствует 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 закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Научные положения диссертации обосновываются использованием автором результатов проведенных ранее исследований, а также многолетних собственных исследований, выполненных на большом фактическом материале.

Научная новизна исследования. В диссертации установлены возрастные особенности определения ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови и слюне детей у детей различного возраста 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 детей без клинических проявлений. Предложена диагностическая градация степени вирусной нагрузки ДНК ВГЧ 4,5,6А/В. Установлены диагностические

интервалы количества ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови и слюне детей с разнообразными формами инфекции, в различных возрастных группах. Установлены прогностические значения вирусной нагрузки ДНК ВГЧ-4,5,6А/В в крови и слюне детей с различными формами инфекции. Проведенный факторный анализ позволил установить клинико-лабораторные факторы, определяющие вероятность активной фазы инфекционного процесса, вызванного ВГЧ-4,5,6А/В. Проведенное автором математическое моделирование инфекционного процесса, вызванного ВГЧ 4,5,6А/В, позволило сформулировать персонифицированный алгоритм диагностики активной фазы инфекционного процесса, вызванного ВГЧ-4,5,6А/В инфекции у детей. В работе разработан программный продукт, основанный на предложенном алгоритме, позволяющий определить вероятность активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В и представляющий собой, систему поддержки принятия врачебного решения.

Теоретическая и практическая значимость. В диссертации сформулированы понятия фаз инфекционного процесса при герпесвирусных инфекциях, вызванных ВГЧ-4,5,6 типа, даны показатели вирусной нагрузки при острой инфекции и ее реактивации. С помощью методов математического моделирования автор обосновал диагностические закономерности определения фазы активности инфекционного процесса при герпесвирусных инфекциях, вызванной ВГЧ-4,5,6 у детей до 7 лет. Диссертантом представлена математическая модель диагностики активной инфекции, вызванной ВГЧ-4,5,6А/В, способствующий своевременному распознаванию неспецифических проявлений заболевания у детей, что позволяет повысить качество оказываемой медицинской помощи детям. 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 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. В работе представлены 49 таблиц, 30 рисунков, описано 7 клинических примеров. Всего под наблюдением находилось 1126 больных. Проведена экспертная оценка математической модели на 1416 больных.

Введение представляет значимость вирусов герпеса человека 4,5,6А/В типов в формировании детской инфекционной патологии. В обзоре литературы представлены современные данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных заболеваниям, вызванным вирусами герпеса человека 4,5,6 типа у детей. Диссертантом показана значимость острых и реактивированных ВГЧ4,5,6 инфекций, особенностью которых является неспецифичность клинической картины, затрудняющей своевременную постановку диагноза и назначение лечения. Обзор литературы занимает 32 страницы, полно освещает изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, даны характеристики групп пациентов, 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» диссертантом приведены результаты собственного исследования частоты ВГЧ4,5,6-ассоциированных заболеваний, выявлены дефекты регистрации. По результатам метаанализа 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.

Глава 4 «Активная фаза инфекционного процесса ВГЧ 4,5,6 А/В инфекции: первичная и реактивированная инфекция» содержит сравнительный анализ активной и неактивной форм ВГЧ4,5,6А/В инфекции, корреляционный анализ значений вирусной нагрузки с основными клинико-лабораторными синдромами. В главе детально описаны клинико-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 клиническими примерами.

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

Глава 6 «Клинические и лабораторные критерии активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр» содержит подробное описание клинико-лабораторных синдромов активной ЭБВ-инфекции, сравнение с реактивированной формой инфекции. Представлены результаты определения вирусной нагрузки в крови и слюне пациентов с различными формами инфекции, предложены критерии активной ЭБВ-инфекции.

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

Глава 8 «Определение фазы инфекционного процесса инфекции, вызванной ВГЧ 4,5,6А/В у детей» содержит алгоритм диагностики активной ВГЧ4,5,6А/В инфекции и примеры использования диагностического алгоритма. Проведена экспертная оценка алгоритма на 1416 больных.

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

Имеется несколько вопросов:

1. В главах собственного исследования обнаружение методом ПЦР ДНК герпес вирусов в крови детей без клинических проявлений трактуется как неактивная (латентная) форма инфекции, однако во втором выводе эту группу относят к здоровым пациентам. Как вы считаете, какое диагностическое значение имеет обнаружение методом ПЦР ДНК герпес вирусов в крови при отсутствии клинических симптомов герпесвирусной инфекции, надо ли проводить дополнительные диагностические или лечебно – профилактические мероприятия?

2. Имеется ли необходимость обследовать на ДНК ЦМВ в трех средах (моча, кровь, слюна)?

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет.

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 инфекционных болезней детского возраста, а именно: предложены и обоснованы фазы

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, оптимизации терапевтической и диагностической тактики, что позволяет повысить качество оказываемой медицинской помощи и 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:

Заведующая кафедрой
инфекционных болезней у детей
и поликлинической педиатрии
имени Н. Р. Иванова ФГБОУ ВО
«Саратовский государственный
медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России,
д.м.н. (научные специальности 3.1.22 «Инфекционные болезни»,
3.1.21 «Педиатрия»)

профессор

Михайлова Елена Владимировна

Подпись Е.В. Михайловой

Проректор по научной работе

д.м.н., доцент Федонников А.С.