

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук,  
доцента Кокоревой Светланы Петровны на диссертационную работу  
Солдатовой Евгении Юрьевны на тему «Диагностика и терапия активных форм  
герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни**

### **Актуальность темы выполненной диссертационной работы**

Герпесвирусные инфекции в настоящее время являются объектом активных научных исследований, а также сохраняют лидирующие позиции как междисциплинарная проблема практического здравоохранения. Герпесвирусные инфекции, имеют широкое распространение, пожизненно сохраняясь в латентной форме в инфицированном организме, отличаются разнообразными клиническими проявлениями как при первичном инфицировании, так и при реактивации инфекционного процесса под воздействием неблагоприятных факторов, оказывая иммуносупрессивное действие и ухудшая качество жизни пациента. В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается роль герпесвирусных инфекций в формировании соматической патологии, в том числе аутоиммунных процессов. Вопрос о роли герпесвирусной инфекции как причинного агента, усугубляющего дефект иммунорегуляторных систем и обуславливающего развитие иммунных нарушений, лежащих в основе ювенильного артрита, недостаточно изучен. Ювенильный артрит остается одной из наиболее обсуждаемых проблем современной детской ревматологии и педиатрии в целом, поскольку является распространённой патологией среди воспалительных ревматических заболеваний детского возраста. В настоящий момент недостаточно данных о частоте выявления активных форм моно- и герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии у пациентов с ювенильным артритом. Остаются неоднозначными подходы к тактике терапии активных форм герпесвирусных инфекций, часто с этой целью используют иммуностропные препараты, что не всегда оправдано, особенно в группе пациентов с аутоиммунной патологией. В этой связи представленная работа, раскрывающая важное значение диагностики герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом в дебюте заболевания, с уточнением клинических групп, нуждающиеся в дополнительном обследовании и безопасной терапии, представляется особенно актуальной.

### **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, продуманными критериями включения пациентов, использованием современных аналитических методов исследования. Диссертационная работа Солдатовой Е.Ю. выполнена в дизайне открытого сплошного проспективного сравнительного когортного исследования. В работе, на разных этапах ее выполнения, проанализированы данные обследования и наблюдения за 164 детьми с клиническим обострением различных форм и вариантов воспалительных заболеваний суставов, которые были разделены на две группы по 82 ребенка: основная группа (с активной герпесвирусной инфекцией) и группа сравнения (без признаков активной герпесвирусной инфекции). Таким образом, научные положения диссертации сделаны на фактическом материале, полученном в результате собственных исследований. Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные и 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 получены данные о частоте и структуре активных форм герпесвирусных инфекций у детей разных возрастных групп в зависимости от формы ювенильного артрита, описаны клинические варианты течения активной герпесвирусной инфекции (кожная, лимфопролиферативная, смешанная) и их влияние на клинико-лабораторную активность ювенильного артрита и эффективность базисной терапии.

Предложены интегральные показатели для клинического дифференциального диагноза этиологии лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ювенильным артритом (герпесвирусная инфекция&течение ювенильного артрита).

В работе научно обосновано применение препаратов с противовирусным действием в комплексном лечении детей с ювенильным артритом.

Разработан и научно обоснован алгоритм тактики ведения активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами. Создана и апробирована программа для ЭВМ, позволяющая практическому врачу прогнозировать течение ювенильных артритов у детей на основании оценки активности герпесвирусных инфекций.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

В представленной работе соискателем доказана взаимосвязь между клинико-лабораторной степенью активности ювенильного артрита и течением активных форм

герпесвирусных инфекций и научно обоснована необходимость обследования пациентов с тяжёлыми системными формами ювенильного артрита для выявления активных форм герпесвирусных инфекций (включение определения ДНК вирусов герпеса в крови методом ПЦР в комплекс обследования детей с ювенильным артритом).

Получены данные о положительном влиянии препаратов с прямым и опосредованным противовирусным действием на течение системных форм ювенильных артритов, протекающих в дебюте с кожной формой активной герпесвирусной инфекции, и на уменьшение риска тяжелого течения ювенильного артрита на фоне активной лимфопролиферативной формы герпесвирусной инфекции (ВГЧ-6А/В и ВЭБ).

Применение разработанного алгоритма ведения детей с ювенильными артритами для прогноза и диагностики активных форм герпесвирусных инфекций, позволит 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, четыре главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации, всего 187 страниц машинописного текста. Указатель цитируемой литературы содержит 214 источников в том числе 87 отечественных и 127 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 43 рисунками, содержит 60 таблиц и 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. Обзор литературы включает совокупность современных данных о результатах отечественных и зарубежных исследований, посвященных роли герпесвирусных инфекций в формировании соматической патологии, их диагностике и лечению. Автором показана значимость роли герпесвирусной инфекции как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к развитию аутоиммунных процессов. Наряду с этим освещены возможности применения противовирусных препаратов при ювенильном артрите. 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 хорошо спланированный дизайн работы и глубину проведенной статистической обработки материала.

В главе 3 автор приводит результаты собственного исследования частоты выявления и структуры активной герпесвирусной инфекции у больных ювенильным артритом. Установлено, что каждый второй пациент с ювенильным артритом имеет маркеры активной герпесвирусной инфекции, а практически у каждого четвертого пациента инфекция сочетанной этиологии. В главе дана детальная характеристика пациентов с ювенильным артритом в зависимости от наличия и этиологии активной герпесвирусной инфекции. Проанализирована диагностическая значимость участия активных форм герпесвирусных инфекций в формировании наиболее тяжелых, системных вариантов ювенильного артрита.

В главе 4 проведено описание частоты и характера клинических проявлений герпесвирусной инфекции у больных с разными формами ювенильных артритов, дан сравнительный анализ клинических симптомов в зависимости от наличия герпесвирусной инфекции, проведено описание клинических особенностей течения ювенильного артрита в зависимости от наличия моно- герпесвирусной инфекции и герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии. Особое место отведено оценке лимфопролиферативного синдрома у больных ювенильным артритом с герпесвирусной инфекцией и без нее. Для дифференциальной диагностики этиологии лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ювенильным артритом и герпесвирусной инфекцией автором была предложена количественная оценка каждого из симптомов лимфопролиферативного синдрома с помощью четырех интегральных показателей (ИП), отражающих в баллах выраженность гипертрофии лимфоидной ткани. Были получены статистически достоверные различия по всем четырем интегральным показателям у детей с ювенильным артритом в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции – значения всех интегральных показателей выше при наличии активной герпесвирусной инфекции.

В главе 5 представлены результаты клинических и лабораторных особенностей течения ювенильных артритов на фоне активных форм герпесвирусных инфекций. Показано влияние наличия активной герпесвирусной инфекции и характера ее клинических форм на клинико-лабораторную активность ювенильного артрита. Проведенный анализ основных клинических характеристик у пациентов с активной герпесвирусной инфекцией в зависимости от этиологии позволил выявить клинические особенности различных вирусов у пациентов с ювенильным артритом.

В главе 6 приведена подробная оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ювенильного артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусных инфекций. Анализ динамики клинических проявлений и выраженности лимфопролиферативного синдрома у пациентов сравниваемых групп показал, что в группе детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию наблюдалась положительная динамика по всем клиническим проявлениям ювенильного артрита, что

подчеркивает необходимость назначения противовирусной терапии детям с ювенильным артритом и активными формами герпесвирусной инфекции. Полученные результаты исследования наглядно иллюстрирует представленный в главе клинический пример.

В заключение автор приводит анализ и обсуждение полученных результатов с доступными данными отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации.

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 были многократно представлены на конгрессах и конференциях.

Опубликованы 14 печатных работ, в том числе 9 работ, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, материалы диссертации использованы в монографии «Инфекция, вызванная Human betaherpesvirus 6A/B у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия)» Мелехина Е.В., Горелов А.В., подана заявка на государственную регистрацию программы для ЭВМ «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616792 получено 03.04.2023 года).

Внедрение результатов работы необходимо для оптимизации диагностики и терапии активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе 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. Влияет ли течение ювенильного артрита на течение герпесвирусных инфекций?
2. Чем объясняется объединение всех этиологических вариантов герпесвирусных инфекций в три клинические формы – кожную, лимфопролиферативную и смешанную? Какая классификация использовалась в данном случае?

### **Заключение**

Диссертация Солдатовой Евгении Юрьевны на тему «Диагностика и терапия активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами», представленная 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 ювенильными артритами на основании комплексной оценки их клинико-лабораторных характеристик, что имеет существенное значение для изучения инфекционных болезней.

По своей актуальности, уровню выполнения и научно-практической ценности полученных результатов диссертация Солдатовой Е.Ю. полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменением Постановления Правительства РФ №1539 от 11.09.2021 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата 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 требованием приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г.), 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 Светлана Петровна

Подпись Кокоревой С.П.

«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров  
ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»  
Минздрава России

  
Скорынин Сергей Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, (473) 259-89-90, mail@vrngmu.ru