

ОТЗЫВ

**официального оппонента – доктора медицинских наук,
доцента Мелехиной Елены Валериевны**

на диссертационную работу Михневой Светланы Анатольевны
на тему «Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз у взрослых:
клинико-эпидемиологические особенности»,
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Актуальность проблемы Эпштейна-Барр вирусной инфекции (ВЭБ-инфекция) определяется повсеместным распространением возбудителя, его пожизненной персистенцией в организме человека, участием в развитии соматической патологии, включая онкологическую, отсутствием эффективных средств лечения и профилактики. Интенсивность эпидемического процесса ВЭБ-инфекции возрастает как в России, так и за рубежом, при этом рядом исследователей отмечается тенденция к эпидемиологическому неблагополучию по заболеваемости инфекционным мононуклеозом у лиц старше 15 лет.

Несмотря на широкое распространение Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза (ЭБВ-ИМ) и изученность клинического течения этого заболевания у детей, нет четких критериев определения его различных форм, степени тяжести течения у взрослых. Остаются неизученными проявления эпидемического процесса ЭБВ-ИМ, а также влияние текущей эпидемической ситуации на раннюю диагностику этой нозологии.

Полиморфизм клинических проявлений Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза, схожесть с ранними симптомами ряда заболеваний осложняет дифференциальную диагностику данной патологии на догоспитальном этапе.

Вовлечение печени в инфекционный процесс и наличие данных о триггерной роли вируса в развитии аутоиммунных заболеваний, включая

патологию желудочно-кишечного тракта с возможной выработкой аутоантител к тканям печени, свидетельствуют об актуальности изучения функциональных изменений в печени при этой инфекции.

В связи с этим диссертационная работа Михневой С.А., целью которой явилось выявление клинико-эпидемиологических особенностей Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза у взрослых с оценкой значимости предикторов ранней диагностики заболевания является актуальной и своевременной. Хотелось бы отметить, что актуальность данной диссертационной работы возросла в связи с тем, что на фоне развернувшейся пандемии новой коронавирусной инфекции произошло изменение в показателях заболеваемости практически во всех классах нозологических форм инфекционных болезней. Этот неоспоримый факт подчеркивает наличие взаимосвязи, с одной стороны, между текущей эпидемической ситуацией и уровнем ранней диагностики инфекционных болезней, а с другой отражает опосредованный эффект от проведенного комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна работы заключается в расширении сведений о пространственно-временных тенденциях эпидемического процесса ИМ с учетом меняющейся структуры инфекционных заболеваний и влияния этих изменений на качество ранней клинической диагностики ИМ.

В ходе проведенных комплексных исследований диссертантом впервые дан анализ качества догоспитальной диагностики с учетом временного фактора и текущей эпидемической ситуации по ИМ. Выявлены значимые предикторы ранней диагностики, использованные при создании «дерева вероятностей» опорных симптомов, на основании которых разработан алгоритм определения «подозрительного» и «вероятного» случая ИМ.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты диссертационного исследования Михневой С.А. имеют практическую и теоретическую значимость, а именно, выявлены взаимосвязи между качеством догоспитальной диагностики ИМ и длительностью койко-дня, установлено влияние текущей эпидемической ситуации на уровень ранней диагностики ИМ.

Комплексный подход изучения клинической симптоматики ИМ расширяет возможности ранней диагностики с выделением «подозрительного» и «вероятного» случаев болезни на основании использования алгоритма («дерево опорных вероятностей») отобранных опорных диагностически значимых симптомов и синдромов.

Использование транзистентной эластометрии при ЭБВ-ИМ дополнительно расширяет возможности оценки состояния паренхимы печени у взрослых при этой нозологии и обосновывает необходимость проведения этих исследований в катамнезе.

Оценка содержания диссертации и завершенности ее в целом

Диссертация Михневой С.А. написана по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и списка литературы, включающего 220 источников: 141 отечественный и 79 зарубежных. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и иллюстрирована 17 таблицами, 31 рисунком и 3 клиническими примерами.

Структура и содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате и полностью соответствуют теме диссертации. Оформление диссертации и автореферата отвечает существующим требованиям.

Во введении показана значимость проблемы ЭБВ-ИМ. Обоснована актуальность исследования, степень разработанности темы. Сформулирована

цель исследования и 4 задачи, которые полностью решены в ходе выполнения работы. Приведены 4 положения, выносимые на защиту, что позволило обосновать научную новизну исследования, теоретическую и практическую значимость. Методология и методы исследования адекватны сформулированной цели.

Материалы диссертации соответствуют паспорту научной специальности. Степень достоверности и апробация результатов обеспечены достаточным количеством проанализированных отчетно-учетных статистических форм и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов.

Обзор научной литературы (глава 1) достаточно подробен и состоит из 2 подглав, в которых диссертант проанализировал развитие эпидемического процесса ИМ, выделил вопросы, которые недостаточно изучены. Вторая часть обзора литературы «Клинико-лабораторная диагностика Эпштейна-Барр вирусного инфекционного мононуклеоза» содержит современные сведения о диагностике ИМ и оценке функциональных изменений в печени. Диссертант обоснованно делает вывод, что этот раздел патогенеза ЭБВ-ИМ изучен недостаточно.

Анализируемые материалы обзора литературы логически обосновывают цель исследования.

В главе 2 **«Материалы и методы»** дана подробная общая характеристика наблюдаемых пациентов. Дизайн исследования оригинален и представлен в виде схемы, которая позволяет считать, что проведенное исследование можно отнести к одноцентровому описательно-аналитическому открытому когортному исследованию.

Поисковая работа проведена по двум параллельным направлениям: эпидемиологические исследования (оперативный и ретроспективный эпидемиологический анализ за период 2000-2021 гг.), а клинические исследования выполнены как в ходе ретроспективного анализа выборки историй болезни больных, поступавших во ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ», так и динамического наблюдения за 49 пациентами с клинически подтвержденным диагнозом ЭБВ-ИМ. Подробно описаны применяемые статистические

методы исследования. Использованные методы исследования адекватны поставленным задачам.

Главы описания результатов собственных исследований начинаются с описания проявлений эпидемического процесса ИМ (глава 3), в которой охарактеризованы и выявлены эпидемиологические особенности ИМ с учетом временного и территориального фактора. Дана сравнительная характеристика изменения структуры инфекций дыхательных путей с учетом интенсивности эпидемического процесса ЭБВ-ИМ, что позволило диссертанту обоснованно сделать вывод об активном вовлечении в эпидемический процесс взрослого населения. **Клинические исследования** (глава 4 «Результаты клинического исследования пациентов с Эпштейн-Барр вирусным инфекционным мононуклеозом») изложены в трех подглавах, в которых содержится оценка качества ранней диагностики ИМ на догоспитальном этапе. Установлено, что на качество диагностики оказывало влияние длительность развития инфекционного процесса и текущая эпидемическая ситуация.

Диссертант впервые выявил с учетом временного фактора изменение частоты ошибок 1 и 2 рода при диагностике ИМ. Итогом оценки полиморфизма клинических проявлений инфекционного процесса ИМ явился отбор опорных симптомов и синдромов («дерево вероятностей» диагностики ИМ), которые учтены при разработке алгоритма диагностики «подозрительного» и «вероятного» случаев ИМ.

Особо следует выделить подраздел 4.2 «Дифференциальная диагностика ИМ и мононуклеозоподобного синдрома при ВИЧ-инфекции у взрослых на догоспитальном этапе». Материалы этого раздела учтены в алгоритме диагностики ИМ.

На основании проведенных клинических исследований по оценке качества ранней клинической диагностики диссертант сформулировал практические рекомендации, позволяющие повысить качество клинической диагностики на основе использования разработанного алгоритма диагностики ИМ.

Подраздел 4.3 «Оценка показателей функционального состояния печени при Эпштейна-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе» содержит материал изучения функционального состояния печени при ЭБВ-ИМ по 17 клинико-биохимическим показателям с учетом плотности печени, определенной методом фиброэластометрии. Выявлены разной степени выраженности и направленности корреляционные связи, что позволило диссертанту рассматривать полученные материалы как отражение преходящих изменений морфофункционального состояния печени.

Заключение написано логично с учетом опубликованных материалов по проблеме ЭБВ-ИМ, что позволило диссертанту сформулировать новизну полученных результатов как в области эпидемиологии ИМ, так и клиники, а именно впервые оценена связь между уровнем интенсивного показателя ИМ и вероятностью постановки раннего клинического диагноза ЭБВ-ИМ.

Степень достоверности полученных результатов и обоснованности научных положений и выводов

Диссертация Михневой Светланы Анатольевны базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методологических подходов.

За период с 2009-2019 гг. из электронной базы ГБУЗ «ИКБ № 2 ДЗМ» были отобраны истории болезни 7680 госпитализированных пациентов в 6 инфекционное отделение. Для оценки качества догоспитальной диагностики ЭБВ-ИМ методом сплошного отбора сформирована выборка в 1107 историй болезни пациентов, поступавших с подозрением на ИМ.

Определение предикторов дифференциальной диагностики мононуклеозоподобного синдрома проведено в двух группах пациентов, поступавших в стационар с предварительным диагнозом «инфекционный мононуклеоз», из которых этиология была подтверждена в 36 случаях лабораторно, а в 39 – впервые была выявлена в стационаре ВИЧ-инфекция, при исключении ИМ любой этиологии.

Оценка качества клинической диагностики ЭБВ-ИМ проведена с расчетом доли ложноположительных и ложноотрицательных решений, т.е.

рассчитаны ошибки 1 и 2 рода. Углубленный анализ качества клинической диагностики с определением ее точности выполнен по реперным точкам с учетом меняющейся эпидемической ситуации.

Корректная статистическая обработка, проведенная с использованием современных методов статистического анализа, достаточный объем выполненных исследований позволяет судить о высокой значимости диссертационного исследования и полученных выводов.

Выносимые автором на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации полностью соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам, отражают суть исследования и соответствуют названию диссертации и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Основные результаты диссертации апробированы на Всероссийских и международных научных конференциях и опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Выводы и автореферат полностью отражают основные положения выполненной диссертационной работы, выносимые на защиту. Аналитические данные и теоретические положения включены в образовательный процесс по дисциплине «Инфекционные болезни и эпидемиология» для обучения студентов лечебного и стоматологического факультетов на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Разработанные алгоритмы ранней диагностики ИМ, внедрены в работу ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

В целом положительно оценивая диссертационную работу Михневой С.А. необходимо отметить, что в ней имеются стилистические погрешности, некоторое дублирование материалов, представленных в таблицах и на рисунках, которые не повлияли на общую положительную оценку выполненного исследования.

В процессе изучения работы возникли вопросы:

1. Как в реальной врачебной практике возможно оценить эпидемическую ситуацию? Какие показатели должны натолкнуть практического врача на мысль, что его Дз. Инфекционный мононуклеоз может быть ложноположительным или ложноотрицательным?
2. По Вашим данным доля ВИЧ инфицированных составляет около 6%. Какое количество баллов (согласно алгоритму) является показанием к обследованию пациентов с мононуклеозоподобным синдромом на ВИЧ? Или надо обследовать на ВИЧ всех пациентов с мононуклеозоподобным синдромом?
3. Как меняется тактика ведения пациента, если на догоспитальном этапе установлен подозрительный случай в сравнении с ситуацией, когда случай вероятный?
4. Какие новые аспекты изменения функционального состояния печени, которые мы не можем зафиксировать рутинными лабораторными методами, отражает эластометрия у пациентов с инфекционным мононуклеозом? Какой группе пациентов необходимо ее проводить?

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности «Инфекционные болезни».

Апробация результатов

Полученные автором результаты представлены на научно-практических конференциях. По материалам диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, из которых 6 - в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты диссертационной работы учтены при написании учебника «Инфекционные болезни для студентов стоматологических факультетов медицинских ВУЗов».

Заключение

Диссертация Михневой Светланы Анатольевны «Эпштейна-Барр вирусный инфекционный мононуклеоз у взрослых: клинико-эпидемиологические особенности», 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 - усовершенствование догоспитальной диагностики ЭБВ-ИМ у взрослых, имеющая важное значения для инфекционных болезней.

С учётом актуальности выбранной темы, научной новизны, теоретической и практической значимости её результатов диссертационная работа Михневой С.А. соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 26.01.2023 № 101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
клинического отдела инфекционной патологии
ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадз

Мелехина Елена Валериевна

Подпись д.м.н., Мелехиной Е.В. заверяю.

Ученый секретарь

ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии

Роспотребнадзора

кандидат медицинских наук _____

Никитина Т.С.

Адрес учреждения: 111123, г.Москва, ул. Новогиреевская. дом.3а

Сайт организации: <https://www.crie.ru>, телефон: +7 (495) 974-96-46, Электронный адрес: crie@psr.ru