

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической функциональной диагностики ИНОПР Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Савенковой Марины Сергеевны на диссертационную работу Раимовой Юлии Алексеевны на тему «Сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация Раимовой Юлии Алексеевны на сегодняшний день имеет особую ценность и актуальность, так как практически все население РФ переболело во время эпидемии COVID-19 (официально эпидемия продолжалась до 5 мая 2023 года), а после нее у многих людей в течение длительного периода времени (от нескольких недель до нескольких лет) продолжают выявляться различные последствия в виде постковидного синдрома, который до сих пор изучается специалистами в разных областях медицины. Заболеваемость коронавирусной инфекцией достаточно высока и по сей день. Так, по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ в 2024 году», в стране было выявлено более миллиона (1 125 289) случаев COVID-19, показатель заболеваемости составил 769,17 на 100 тыс. населения.

После перенесенной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2 вирусом, по данным литературы (отечественной и зарубежной), были описаны клинические варианты течения заболеваний с развитием астенического синдрома, лихорадочных состояний, заинтересованностью и вовлечением в патологический хронический процесс многих систем организма: сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, желудочно-кишечного тракта и других. Особый интерес представляет рост герпесвирусных инфекций (ГВИ), который был отмечен после коронавирусной инфекции и изучается как в нашей стране, так и за рубежом. Однако следует отметить, что в педиатрической практике такие работы малочисленны.

В этой связи особо актуальным является вопрос изучения особенностей течения SARS-CoV-2 инфекции в сочетании с герпесвирусами (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ6). Клинические варианты течения ГВИ многообразны – от бессимптомных вариантов течения – до «ярко» выраженных в виде сыпи, поражения ротоглотки, увеличения лимфоузлов, гепато-

лиенального синдрома, лихорадки и др. В 2024 г. мононуклеоз вошел в число 7 нозологических форм с наибольшим ущербом для экономики РФ. Однако, как показала эпидемия COVID-19, многие из перечисленных симптомов имели схожую клиническую картину с коронавирусной инфекцией.

Проблема оптимизации диагностики мононуклеозоподобного синдрома, обусловленного герпесвирусами, рассмотренная автором - Ю.А.Раимовой в виде моно- и смешанной вирусной природы в пост-пандемическом периоде представляется весьма актуальной. Не изученными остаются вопросы этиологии мононуклеозоподобного синдрома в постковидном периоде, особенно при сочетанном течении SARS-CoV-2 с герпесвирусами, их влиянии на иммунную систему.

Оптимизация подходов ранней диагностики на основе выявления клинико-лабораторных особенностей такого рода сочетанных инфекций определяет особую актуальность и ценность данной работы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Представленная научная работа является современным отечественным исследованием, в которой автором было изучено сочетанное течение инфекционного мононуклеоза (ИМ) и мононуклеозоподобного синдрома (МНПС), ассоциированных с лимфотропными герпесвирусами и SARS-CoV-2 инфекцией. Работ, посвященных изучению такого варианта инфицирования у детей, в литературе практически нет.

Раимова Ю.А. впервые показала, что в случае сочетанного течения, этиологическая структура герпесвирусов, ответственных за развитие клинической симптоматики МНПС, претерпевает такие изменения, которые становятся наиболее значимыми по частоте регистрации, а в настоящее время это относится к преобладанию двух герпесвирусов - ВГЧ-6 и ЭБВ. В работе впервые определены основные клинические и лабораторные маркеры, отличающие сочетанную SARS-CoV-2 и герпесвирусную инфекцию от моно-вариантов инфицирования. Выявлены особенности сочетанного течения SARS-CoV-2 и ГВ: по регрессу клинических симптомов, выраженности и продолжительности лихорадки, частоте регистрации ринхопатии, гепато- и спленомегалии, изменениям в общеклиническом анализе крови.

Автором были впервые проведены сравнительные исследования и описаны клинико-лабораторные особенности ИМН/МНПС с учетом влияния пандемии COVID-19. Показано, что современный МНПС отличается от «допандемического» более частой регистрацией респираторного, диарейного синдромов и экзантемы.

Интерес представляют исследования, проведенные диссертантом, в которых было показано, что сочетанное инфицирование детей приводит к нарушению работы клеточного звена адаптивного иммунного ответа. В работе четко показано, что уровень цитотоксических лимфоцитов при COVID-19 значимо снижается, что подтверждает возможность реактивации персистентных инфекций у детей.

При изучении цитокинового профиля у больных с различными вариантами инфицирования впервые было выявлено, что сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция, в отличие от моноинфекций, характеризуется самым высоким уровнем экспрессии противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) и, напротив, меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8. При этом избыточная экспрессия противовоспалительных цитокинов сопровождалась длительностью госпитализации и лихорадки, лимфаденопатией и синдромом цитолиза.

Данную работу отличает большая математическая обработка материала (обработано 16819 историй болезни). Статистическая обработка выполнена на высоком уровне с использованием современных методов. Следует отметить, что методология выполнена корректно, в работе были использованы статистические методы: тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения; t-критерий Стьюдента и критерии Манна-Уитни для сравнения групп (в зависимости от типа распределения); критерий χ^2 и точный критерий Фишера для категориальных данных; корреляционный анализ Спирмена для поиска взаимосвязей.

Достоинством работы являются созданные автором две логистические регрессионные модели, которые на практике работают как диагностические калькуляторы:

Модель 1: по 10 показателям (респираторный синдром, рвота, диарея, показатели крови, АЛТ, АСТ) рассчитывает вероятность COVID-19 vs микст-инфекция;

Модель 2: по 12 показателям определяет вероятность изолированной ГВИ vs микст-инфекция.

Определено качество данных моделей: первая имеет точность 60,7% (удовлетворительно), вторая – 83,9% (отлично). Следует отметить, что данные регрессионные модели составляют особую научную новизну работы.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОИСКАТЕЛЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационная работа Раимовой Ю.А. имеет несомненную практическую значимость для врачей разных специальностей и, в первую очередь, инфекционистов и педиатров. В результате проведенного исследования с использованием современных

методов статистической обработки данных, были выделены отличительные признаки моно- и сочетанных вариантов SARS-CoV-2 и ГВ инфекций, предложены on-line калькуляторы по оценке вероятности разных вариантов инфицирования. Автор создала так называемый «практический инструмент» для врачей для того чтобы точно различить COVID-19, герпесвирусные инфекции и их сочетание. Эти калькуляторы доступны для общего пользования, рекомендованы для работы врачей в условиях первичной встречи с пациентом с клиникой нетипичного течения МНПС, а их работоспособность проверена на экзаменационных выборках.

Проведенное Раимовой Ю.А. исследование продемонстрировало отличительные признаки современных ИМН/МНПС, связанных с инфицированием герпесвирусами, в частности увеличение возраста заболевших, возможное развитие катарально-респираторного и диарейного синдромов, что следует учитывать при работе с такими пациентами.

Катамнестическое наблюдение показало, что перенесшие сочетанную SARS-CoV-2 и герпесвирусную инфекцию дети, в течение последующего года чаще обращались за медицинской помощью по поводу рекуррентных респираторных заболеваний и ангин, что необходимо учитывать в рамках дальнейшего ведения таких пациентов.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, работу приемного и линейных отделений РКИБа г.Казани, ДРКБ, детских поликлиник г. Казани.

ДОСТОВЕРНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ОБОСНОВАННОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленные в работе Раимовой Юлии Алексеевны, соответствуют требованиям ВАК РФ.

Работа одобрена локальным этическим комитетом и выполнена при поддержке Гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (договор № 2/22-1 от 1.08.2022 г.).

На основе анализа отечественной и зарубежной литературы, диссертантом были разработаны и получены новые представления о состоянии изучаемой проблемы сочетанной SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекции у детей, которые позволили сформулировать основную цель и задачи исследования. Методологическую основу диссертационной работы составил систематизированный математический анализ полученных результатов, проведенный в соответствии с принципами доказательной

медицины. Диссертационная работа Раимиовой Ю.А. выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных клинических современных лабораторных методов с высокой чувствительностью и специфичностью, а также использованием адекватных методов статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, основаны на анализе полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Выводы диссертационной работы логично вытекают из поставленных задач и соответствуют заявленной цели, что подтверждает ее методологическую строгость и практическую ценность. Практические рекомендации закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

Широкое обсуждение результатов исследования на ведущих профильных научно-практических конференциях всероссийского уровня подчеркивает значимость исследования и интерес профессионального сообщества к рассматриваемой проблеме.

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Раимовой Ю.А. оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011, предъявляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По своему содержанию работа выполнена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, раздела перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 12 рисунками. Список литературы включает более 400 источников.

Введение содержит в себе все требуемые разделы, в нем обоснована актуальность, логично сформулирована цель, задачи исследования, научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, представлена степень достоверности и апробации работы, личный вклад автора, внедрение результатов исследования.

Глава 1 - «Обзор литературы» отражает современные представления и подчеркивает значимость нерешенных проблем, касающихся герпесвирусных инфекций и COVID-19, выделяя ключевые моменты в изученности проблемы и формируя теоретическую базу для работы. Обзор литературы написан хорошим литературным языком и включает описание распространенности изучаемых заболеваний, особенностей возбудителей, патогенеза заболеваний, клинических особенностей, лабораторных показателей, в т.ч. состояния иммунной системы при герпесвирусных инфекциях и COVID-

19. Обозначенные в разделе нерешенные вопросы логично подводят к цели и задачам исследования.

Во 2-ой главе - «Материалы и методы исследования» подробно представлены сведения о формировании групп больных, расчет необходимого количества участников исследования, описан принцип разделения на группы, время сбора данных, период наблюдения, указаны методы исследования, в т.ч. необходимые для оценки состояния клеточного иммунитета и цитокинового профиля. Дано описание статистических методов, использованных при анализе полученных результатов.

В 3-ей главе «Результаты собственных исследований» последовательно даются ответы на поставленные задачи. Разделы главы посвящены этиологическим характеристикам ИМН/МНПС с учетом влияния пандемии COVID-19, проанализирована динамика показателей частоты выявления различных представителей семейства *Herpesviridae* за период с 2018 по 2023 год.

В данной главе представлен анализ клинико-лабораторных различий сочетанной инфекции (COVID-19 + ГВИ) с моновариантом ГВИ, протекающих с клиникой МНПС. По результатам этого раздела были выделены основные клинико-лабораторные маркеры, позволяющие с высокой степенью вероятности дифференцировать моно- и сочетанные варианты инфекций, что легло в основу разработки двух on-line калькуляторов, зарегистрированных Федеральной службой по интеллектуальной собственности с присвоением номеров регистрации (свидетельства).

Следующий раздел данной главы касался проведенной оценки этиологических и клинико-лабораторных особенностей ИМН/МНПС, развившегося до пандемии COVID-19 (2018-2019 гг.) и после нее (2023-2024 гг.). По результатам этого раздела работы зарегистрирована «База данных клинико-лабораторных характеристик мононуклеозоподобного синдрома у детей в период пандемии COVID-19» также с присвоением номера государственной регистрации (свидетельства).

В соответствии с поставленными задачами, у больных с «моновариантом» COVID-19, герпесвирусными инфекциями и их сочетанным течением были определены показатели клеточного звена адаптивного иммунитета и уровень 9 значимых для этой патологии цитокинов, представлена клиническая значимость полученных отклонений от нормы.

Последний этап собственных исследований включал результаты наблюдения за детьми, перенесшими ИМН/МНПС и COVID-19 в анамнезе. Период наблюдения составил в среднем 6-12 месяцев, в зависимости от сроков развития острого заболевания, который показал, что пациенты, переболевшие COVID-19 в сочетании с ГВИ, обращались в постковидном периоде за медицинской помощью чаще, чем доковидном периоде.

В главе «Заключение» полученные данные сравниваются с результатами проведенных ранее исследований. Обсуждаются причины совпадения и различий полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из ее содержания, полностью соответствуют поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования полно отражены в 11 научных работах, в том числе 6 из них в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных возражений по содержанию и методологии работы нет. Имеются некоторые стилистические выражения, которые не влияли на суть диссертации.

По ходу работы и прочтения диссертации возникли некоторые вопросы:

1. В чем разница между респираторным и катаральным синдромом?
2. Насколько регрессионные модели превосходят диагностику опытного врача?
3. Как планируется использовать полученные результаты в практическом здравоохранении?

Вопросы носят уточняющий характер, заданы в качестве дискуссии и не снижают положительной оценки работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

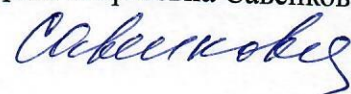
Диссертационное исследование Раимовой Юлии Алексеевны «Сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция у детей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - Инфекционные болезни, выполненное под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Халиуллиной Светланы Викторовны является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для инфектологии – оптимизация подходов к клинико-лабораторной диагностике сочетанных вариантов течения SARS-CoV-2 и герпесвирусных инфекций.

По актуальности, степени обоснованности, научной новизне и практической значимости, объёму представленного материала, научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности полученных результатов диссертация Раимовой Юлии Алексеевны полностью соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации № 1382 от 16 октября 2024 года,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни (медицинские науки).

Профессор кафедры клинической функциональной
диагностики ИНОПР Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования
"Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Доктор медицинских наук, профессор

Марина Сергеевна Савенкова



Подпись профессора Савенковой Марины Сергеевны
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Контактные сведения официального оппонента:

Наименование места работы:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),

Адрес организации: 117513, г. Москва, вн. тер.г. Муниципальный Округ Обручевский, ул.
Островитянова, дом 1, строение 6;

тел. +7 (495) 434-03-29),

Адрес электронной почты: e-mail: rsmu@rsmu.ru,

Сайт организации: <https://rsmu.ru/abbout>

E-mail личный: savenkov@mail.ru

