

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой педиатрии, Института медицины, экологии и физической культуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Соловьевой Ирины Леонидовны на диссертационную работу Раимовой Юлии Алексеевны на тему «Сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция у детей» по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни.

Актуальность темы исследования. Распространенность герпесвирусных инфекций (ГВИ) в мире занимает лидирующие позиции. Это связано с уникальным биологическим свойством представителей семейства - способностью устанавливать латентность и рецидивировать, т.е., попав в организм человека, любой из герпесвирусов (ГВ) останется в нем навсегда с вероятностью периодической активации. Чаше инфицирование герпесвирусами протекает бессимптомно, но современной особенностью, как показывают результаты популяционных исследований, является нередкое развитие клиники инфекционного мононуклеоза (ИМН) при первичной встрече с патогеном. Согласно опубликованным недавно данным [Sylvester Jillian E. et al., 2023], большинство случаев инфекционного мононуклеоза вызвано вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), около 10% ассоциированы с цитомегаловирусом. Исследования на больших группах показывают, что две трети детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет и более 95% взрослых являются серопозитивными в отношении ВЭБ. Мононуклеозоподобный синдром (МНПС) связывают с заражением ВГЧ-6, ВПГ, ВИЧ, аденовирусом, токсоплазмами и пр. Заболеваемость ИМН в Российской Федерации на протяжении последних лет имеет тенденцию к росту, особенно это стало заметным после пандемии COVID-19 [Соломай Т.В., 2019].

Распространенность SARS-CoV-2 до недавнего времени оценивалась примерно теми же цифрами, что и распространенность ГВИ. Сейчас инцидентность COVID-19 снизилась, но показатель по-прежнему остается высоким, и по данным официальной статистики в 2024 году в РФ переболело более миллиона человек.

Известно, что SARS-CoV-2 оказывает негативное влияние на разные органы и системы, в том числе он влияет на состояние иммунитета. Оценка клеточного звена иммунной системы у взрослых при COVID-19 показала значимую супрессию, касающуюся, в первую очередь, цитотоксических клеток (CD8, NK-), ответственных за «сдерживание» персистирующих вирусов. Эти результаты подтверждаются и данными клинических исследований: представлено большое количество наблюдений, касающихся реактивации

вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая, вируса простого герпеса у взрослых пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Данных о состоянии иммунной системы у детей при инфицировании SARS-CoV-2 очень мало, мало их и в отношении случаев активации герпесвирусов у этой возрастной категории пациентов. Логично предположить, что в условиях нарушения работы иммунной системы, реактивация персистирующих патогенов у детей также весьма вероятна, кроме того, первичное инфицирование, которое в других ситуациях протекало бы субклинически, может проявиться развернутой клинической симптоматикой, которая «перекроет» типичные симптомы COVID-19. А это, с учетом различий противоэпидемических мероприятий, в т.ч. маршрутизации больных, сроков изоляции и пр. может представлять реальную проблему для практического здравоохранения. Оптимизация подходов к ранней диагностике на основе выявления клинико-лабораторных особенностей такого рода сочетанных инфекций может помочь эту задачу решить.

Все это определяет актуальность результатов представленного диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа одобрена локальным этическим комитетом, выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ и поддержана Грантом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Научная работа представляет собой комплексное клинико-лабораторное исследование с оригинальным дизайном, подробно и понятно изложенным в методической части диссертации.

Достоверность полученных данных в работе Раимовой Ю.А. обосновывается достаточным числом пациентов ($n=400$), использованием современных и информативных лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования, соответствующим поставленным целям и задачам. Сбор информации, обработка данных выполнены автором корректно, на высоком методическом уровне с использованием лицензионных программ, что позволило получить объективные данные. Статистические методы включали в себя описательную статистику, однофакторный и многофакторный анализ, логистическую регрессию, ROC-анализ, расчет операционных характеристик тестов и шансов с использованием четырехпольных таблиц.

Таким образом, репрезентативность выборки, корректность статистической обработки и интерпретации полученных данных, позволяют сделать вывод об объективности результатов. Научные положения и выводы адекватны материалам

исследования, согласуются с его целью и задачами. Практические рекомендации, предложенные автором, являются научно обоснованными.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования связаны с изучением сочетанного течения хорошо известных ранее инфекционного мононуклеоза/мононуклеозоподобного синдрома, ассоциированных с лимфотропными герпесвирусами, и относительно новой для научного мира и медицинского сообщества SARS-CoV-2 инфекции. Публикаций, касающихся этой темы, в доступной литературе исключительно мало.

В результате проведенной работы, диссертант показала, что в период пандемии COVID-19 среди этиологических причин МНПС возросла роль ВГЧ-6 и ЦМВ. Особенно четко это прослеживается при сочетанном инфицировании SARS-CoV-2 и лимфотропными герпесвирусами, когда последние в 45% случаев представлены ВГЧ-6.

Изучение этиологических различий дополнено описанием клинических особенностей ИМН/МНПС в зависимости от причины их вызвавшей. Показано, что сочетанную SARS-CoV-2 и герпесвирусную инфекцию от моновариантов инфицирования отличают выраженные астения, лихорадка, респираторный и диспептический синдромы, гематологические изменения в виде нейтрофилии и лимфопении. В отличие от COVID-19, сочетанное инфицирование характеризуется медленным развитием симптомов, высокой и продолжительной лихорадкой, большей долей детей с гепато- и гепатоспленомегалией. В общеклиническом анализе крови у детей с сочетанной инфекцией, в отличие от SARS-CoV-2 инфекции, преобладают лейкоцитоз, лимфоцитоз и нейтропения.

Для оптимизации процесса постановки диагноза и дифференцированного отбора пациентов, нуждающихся в расширении стандартного набора лабораторных методов диагностики, Раимовой Ю.А. предложены онлайн калькуляторы, позволяющие с высокой вероятностью предполагать варианты инфицирования пациентов с клиникой ИМН/МНПС (ГВ или SARS-CoV-2 моноинфекции или их сочетанный вариант).

В работе представлены отличия ИМН/МНПС до- и после пандемии COVID-19. Показано, что современная герпесвирусная инфекция, протекающая с клиникой МНПС «повзрослела», детей школьного возраста стало статистически значимо больше, чем ранее, у них чаще стали регистрировать катарально-респираторный синдром, поражение ЖКТ и различные варианты сыпей.

Впервые показано, что состояние Т-клеточного иммунного ответа при сочетанной SARS-CoV-2 и ГВ инфекции у детей, в целом, характеризуется средними («промежуточными») показателями между сниженными значениями при COVID-19 и, напротив, высокими при ГВИ.

При изучении уровня повышения цитокинов в крови у обследованных детей выявлено, что сочетанная SARS-CoV-2 и герпесвирусная инфекция, в отличие от моновариантов инфицирования, характеризуется самым высоким уровнем ИФН-альфа и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в крови и, напротив, меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8. Продemonстрирована корреляция между повышением уровня провоспалительных цитокинов и продолжительностью лихорадки, одышки, выраженностью лимфаденопатии и длительностью госпитализации.

Диссертант впервые показала, что дети, перенесшие МНПС, обусловленный сочетанной инфекцией, обращаются за медицинской помощью в течение последующего года чаще, чем переболевшие моно-герпесвирусной инфекцией, и что поводом для таких обращений являются частые ОРВИ и ангины, которые примерно у 30% сопровождаются персистирующей лимфаденопатией. Это необходимо учитывать при организации диспансерного наблюдения за такими пациентами.

Результаты проведенного исследования расширяют представления об этиологии, патогенезе, клинико-лабораторных особенностях SARS-CoV-2 и герпесвирусных инфекций, протекающих в моно- и сочетанных вариантах. Особое значение имеют предложенные автором онлайн калькуляторы, основанные на выявленных различиях с использованием многофакторного анализа и логрегрессии.

Материалы диссертации могут применяться в учебном процессе медицинских ВУЗов, практические рекомендации и выводы автора представляют интерес для инфекционистов и педиатров.

Оценка содержания и оформления диссертации. Диссертация структурирована и оформлена в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011, написана на 184 страницах машинописного текста. Диссертационная работа содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, иллюстративного материала. Работа хорошо иллюстрирована и содержит 21 таблицу, 12 рисунков и 3 приложения, что значительно облегчает восприятие материала. В диссертационной работе проанализировано 406 источников литературы, включая 79 работ отечественных и 327 иностранных авторов.

Во введении автором подчеркивается актуальность работы, излагаются предпосылки формирования цели и задач исследования, которые четко сформулированы и отражают суть раскрываемой проблемы. Кроме того, в этом разделе представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, данные о степени достоверности работы, личном участии автора,

апробации работы и внедрении ее результатов в работу практического здравоохранения. В обзоре литературы автор демонстрирует широкий научный кругозор, в полной мере отразив современные научные взгляды по теме диссертационной работы. Текст изложен понятным языком, стилистически верно выстроен, что позволяет автору максимально точно раскрыть исследуемую научную проблему и степень ее разработанности.

Вторая глава диссертации посвящена материалам, методам и дизайну исследования, детальному описанию методов статистической обработки данных, что позволяет оценить их адекватность и корректность применения

В третьей главе описаны этиологические особенности ИМН/МНПС в динамике, начиная с 2018 года, учтено влияние пандемии COVID-19.

Подробно изучены и представлены клинические и лабораторные различия герпесвирусной инфекции, COVID-19 и их сочетанного течения. Полученные результаты реализованы в виде двух онлайн калькуляторов, необходимых при проведении дифференциального диагноза ИМН/МНПС разной этиологии. Проведена оценка работоспособности представленных калькуляторов на экзаменационных выборках с расчетом чувствительности и специфичности представленных моделей.

Проанализированы различия между характеристиками ИМН/МНПС, развившихся до пандемии COVID-19 и после нее.

Особое место в работе занимают данные, касающиеся оценки состояния иммунитета при COVID-19, ГВИ и их сочетании. Доказано, что SARS-CoV-2, приводя к супрессии Т-клеточного звена иммунной системы, способствует реактивации латентных герпесвирусов. Кроме того, оценка цитокинового профиля показала снижение уровня ИЛ-2 и ИЛ-8 и повышение ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови обследованных детей при сочетанных вариантах инфицирования. Не исключено, что в дальнейшем это позволит оптимизировать лечение таких пациентов.

В последнем разделе главы собственных исследований показаны результаты наблюдения за пациентами после перенесенных ИМН/МНПС и COVID-19 на протяжении следующего года. Представлены данные телефонного опроса родителей по составленной автором анкете и данные, отраженные во внутрибольничной локальной сети.

В заключении приводится подробное и логичное обсуждение полученных результатов исследования и сопоставление их с имеющимися в мировой литературе данными.

Автором четко сформулированы выводы исследования, соответствующие задачам, а также практические рекомендации, обоснованные полученными результатами. Замечаний по оформлению текста, таблиц и рисунков к диссертации нет. Наличие хорошо

продуманного иллюстративного материала позволяет наглядно продемонстрировать полученные данные и способствует их всестороннему анализу. На основании вышеизложенного ясно, что диссертационная работа Раимовой Ю.А. проведена на высоком методическом уровне, является чрезвычайно актуальной и позволяет оптимизировать подходы к диагностике ИМН и МНПС различной этиологии в постпандемический период.

Личный вклад автора заключается в определении актуальности, степени разработанности научной проблемы, разработке дизайна исследования, сборе информации, создании и регистрации «Базы клинических данных клинико-лабораторных характеристик мононуклеозоподобного синдрома у детей в период пандемии COVID-19» № 2023621585 от 12.05.2023 г.. Раимовой Ю.А. лично проведен аналитический обзор литературы, сформулированы цель, задачи исследования, проанализированы клинико-лабораторные данные путем их статистической обработки, оформлены главы диссертации, подготовлены к печати публикации, сформулированы выводы, практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы. Автором подготовлены и опубликованы 11 работ, в т.ч. в авторитетных научных журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России – 6 статей. Зарегистрированы 3 результата интеллектуальной деятельности: 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ. Все опубликованные работы в полной мере отражают содержание и результаты научной работы и позволяют использовать полученные данные для науки и практики. В ходе выполнения диссертационного исследования результаты неоднократно докладывались Раимовой Ю.А. на ведущих российских и международных конгрессах и конференциях. Принципиальных замечаний по основным положениям и оформлению диссертации не возникло. В работе встречаются единичные стилистические, синтаксические и орфографические ошибки, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации. Автореферат отражает все этапы проведенного исследования является информативным, кратким отражением диссертации. В качестве дискуссии считаю необходимым задать диссертанту следующие вопросы:

1. Как Вы объясните, почему при сочетанной инфекции, в отличие от моноинфекций SARS-CoV-2 и герпес вирусной инфекции, отмечается самый высокий уровень интерферона-α и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-10) в крови и меньшей продукцией ИЛ-2 и ИЛ-8.

Литвинко Ольга Александровна