



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
ул.Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; Факс 371-64-00, E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001**

ОТЗЫВ

**Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Сабитова Алебая Усмановича на диссертацию Леготиной Натальи
Сергеевны «Оптимизация диагностики и оценки эффективности
терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего
возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности Педиатрия – 14.01.08**

Актуальность избранной темы

Инфекционные болезни вирусной природы и их последствия играют важную роль в формировании показателей здоровья и качества жизни детей. Благодаря вакцинопрофилактике удалось решить проблемы целого ряда вирусных инфекций, но при этом сформировались новые проблемы, обусловленные другими возбудителями. В этом отношении актуальность герпетических инфекций становится все более приоритетной для специалистов разного профиля. Широкая распространенность и множество путей передачи, способность к персистенции и латенции, отсутствие эффективных средств профилактики и лечения – все это применимо к любой нозологической форме герпетической инфекции, но в первую очередь к цитомегаловирусной. Проблема цитомегаловирусной инфекции является мультидисциплинарной: специалисты перинатальной медицины сталкиваются с ней как с внутриутробной инфекцией, педиатры решают проблему ЧБД, иммунологи-аллергологи – вторичной иммунной недостаточности, неврологи - сенсо-невральной тугоухостью и т.д. Способность к персистированию и репликации в клетках разных органов и систем, включая иммунную, лежат в основе формирования у детей

хронических форм болезни, не имеющей характерных клинических проявлений. В этих условиях приоритет в своевременной постановке правильного диагноза и определении тактики лечения имеют лабораторные диагностические тесты, доступные в реальной клинической практике, но требующие от врача педиатра их обоснованной трактовки. Отсутствие лабораторных критериев оценки степени активности процесса репликации ЦМВ в их взаимосвязи со специфическим иммунным ответом и клинической картиной при хронической цитомегаловирусной инфекции является причиной как гипер- так и гиподиагностики ЦМВИ у детей раннего возраста в амбулаторных условиях. Подобная неоднозначность и вариабельность отмечается не только в отдельных районах Перми, но и на территории России. С этих позиций актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений диссертации определяется хорошим качеством организации проспективного сравнительного исследования и соблюдением принципов доказательной медицины. Логично выстроенный дизайн исследования состоит из 3-х последовательных этапов: первый – это анализ статистических отчетов поликлиник с последующим формированием основной группы детей с реактивацией хронической ЦМВИ и группы сравнения, 2-й этап – оценка активности репликации ЦМВ и проведение клинико-лабораторных сопоставлений, 3-й этап – обоснование необходимости количественного определения вирусной нагрузки для оценки эффективности предложенной схемы медикаментозной терапии хронической ЦМВИ в стадии ее реактивации.

Степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций повышает достаточное количество пациентов с хронической ЦМВ-инфекцией, включенных в обследование (основная группа состояла из 112 человек, группа сравнения включала 43). Четко сформулирован принцип

формирования исследуемых и сопоставляемых между собой групп с обозначенными критериями включения и исключения. Автором использованы современные чувствительные и специфичные лабораторные тесты для индикации маркеров ЦМВ (количественная ПЦР в реальном времени), позволяющие оценить показатель вирусной нагрузки в различных биологических субстратах, а также уровень специфических антител и их разновидность в динамике, а главное во взаимосвязи с клиническими проявлениями. Новые научные результаты, отраженные автором в выводах и рекомендациях, соответствует цели и задачам исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В отличие от ранее проведенных исследований, посвященных ЦМВИ у часто болеющих детей, автором проведено ранжирование количественных показателей уровня ДНК ЦМВ в различных биологических средах и взаимосвязь полученных лабораторных показателей с клиническими проявлениями реактивации хронической ЦМВИ у детей раннего возраста, наблюдающихся в условиях поликлиники. Показано, что реактивация ЦМВИ, несмотря на формирование вторичной иммунной недостаточности, не сопровождалась генерализацией ЦМВИ. Поэтому не кровь, а слюна и моча являются основными субстратами для количественного определения уровня ДНК ЦМВ, отражающего уровень репликации вируса. А принимая во внимание описанную автором связь репликативной активности с показателями антительного ответа и клиникой, позиционирование диссертантом количественного определения уровня ДНК ЦМВ как с целью диагностики, так и контроля терапии является убедительным.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций базируется на большом числе клинических наблюдений, на данных, полученных с применением современных лабораторных технологий,

адекватных поставленным задачам. Заслуживает одобрения статистическая обработка полученных данных с применением различных методов. Убедительной является сравнительная оценка информативности используемых диагностических методов, расчет чувствительности и специфичности результатов ПЦР из разных сред, расчет отношения правдоподобия положительного и отрицательного результата ПЦР для мочи и слюны, построение математической модели активной ЦМВИ на основе логистической регрессии.

Оценка практической значимости

Несомненным достоинством диссертационного исследования является его практическая значимость. Автор разработал методику, позволяющую в условиях поликлиники снизить степень неопределенности при принятии решений и, соответственно, повысить качество диагностического алгоритма при выявлении фазы реактивации при хронической ЦМВИ. Результаты ПЦР при использовании только качественных данных далеко не всегда позволяли врачу найти ответ на вопрос: «Лечить или нет», а тем более осуществлять контроль за эффектом от проводимой противовирусной терапии. Предложенный диссертантом алгоритм постановки диагноза и контроля терапии хронической ЦМВИ имеет количественные параметры активной/неактивной ЦМВИ и, соответственно, четкие показания как к назначению противовирусной терапии, так и оценке ее эффективности.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который насчитывает 116 источников информации, в том числе

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, отражающих основные результаты диссертационного исследования, их

них четыре статьи в журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, две из базы данных Scopus, имеется патент на изобретение «Способ оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей».

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

При рецензировании возник ряд вопросов, требующих обсуждения и уточнения:

1. Как часто хроническая ЦМВИ фигурировала в клиническом диагнозе наблюдаемых детей как основное заболевание и как сопутствующее заболевание? Во всех случаях она была результатом внутриутробного заражения или были случаи постнатального инфицирования?

2. Иммунная недостаточность всегда носила вторичный характер? Т.е.однозначно ли можно отрицать вероятность возникновения первичной иммунной недостаточности?

3. Какие принципы были положены в основу формирования группы сравнения и ее численности? Из 1712 ЧБД раннего возраста без маркеров ЦМВИ было 1316 человек (76,9%), из которых первоначально было отобрано только 67 детей (5,0%), из числа которых с помощью критериев исключения было отобрано 43 ребенка. В то же время из 396 ЧБД с маркерами ЦМВИ (23,1% от числа всех ЧБД), для основной группы первоначально было скринировано 216 человек (54,5%), более чем в 10 раз, чем в группе сравнения, хотя в популяции соотношение обратное.

4. В материалах и методах указано, что в группу сравнения (ГС) были включены ЧБД **без верификации ЦМВИ**, т.е. ЦМВИ у детей ГС должна отсутствовать. Однако, в главе 3.2 речь идет уже о ЧБД без хронической **активной** ЦМВИ (ГС). Таким образом, допускается, что в ГС могли быть ЧБД с неактивной ЦМВИ. Далее автор приводит данные о выявлении ДНК ЦМВ у детей, отнесенных в ГС, в том числе: ДНК ЦМВ обнаруживалась в

моче у 6,9%, в слюне – у 25,5% (глава 4.2, стр.77). Таким образом, в ГС были детей с ЦМВИ. Чем объяснить это несоответствие?

5. Почему для оценки эффективности терапии был выбран уровень ВН в слюне, а не в моче? Это притом, что рассчитанное автором отношение правдоподобия для положительного результата ПЦР мочи составило 16,2, а слюны – только 3,6. Кроме этого - не было ли взаимосвязи между исходной величиной ВН и темпом ее снижения на фоне противовирусной терапии?

6. Автор позиционирует тезис о том, что «Высокие показатели уровня вирусывыделения из слюны и/или мочи свидетельствуют о системном инфекционном процессе (висцеральные формы) (с.107). Прошу уточнить, что кроется за термином «висцеральные формы» и находило ли это отражение в клинических диагнозах? Как вышеуказанный тезис соотносится с другим утверждением автора: «Частота встречаемости инфекционного и лимфопролиферативного синдромов в зависимости от высоты показателя ВН не имела достоверных различий» (с.81)?

7. Из 112 детей ОГ в группу лечения по разным причинам не вошло 40 человек. К сожалению, в диссертации не описано, какова была динамика клиники, серологической активности и вирусной нагрузки в этой группе. Каковыми могли бы оказаться результаты сопоставления данной группы с группой лечения, если бы подобное сопоставление было бы проведено?

Заданные вопросы носят уточняющий или дискуссионный характер и не снижают достоинств диссертационного исследования.

Заключение. Диссертационная работа Леготиной Натальи Сергеевны «Оптимизация диагностики и оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста», является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи для педиатрии по оптимизации диагностики и контроля эффективности лечения одной из распространенных герпетических инфекции у детей раннего возраста.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов и выводов диссертационная работа Леготиной Н.С. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., с изменениями, внесенными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент, д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Уральский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Сабитов Алебай Усманович

28.11.2016

Подпись профессора А.У. Сабитова заверяю

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



В.Д. Петренюк

620028, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3
Тел. (343) 214-86-71, e-mail:usma@usma.ru, www.usma.ru