

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Ижевская
государственная медицинская
академия» Минздрава России

д.м.н., профессор Стрелков Н.С.

« 14 » октября 2016г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

о научно-практической значимости диссертационной работы Леготиной Натальи Сергеевны «Оптимизация диагностики и оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Актуальность проблемы обусловлена широкой распространённостью герпесвирусных инфекций, особенно у детей раннего возраста из группы часто болеющих. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), вызываемая условно-патогенными внутриклеточными β -герпесвирусами человека 5 типа, способных активироваться на фоне нарушения иммунной защиты и оказывать при этом дополнительное иммуносупрессивное действие, является самой распространённой оппортунистической инфекцией. Вертикальная трансмиссия инфекции (в 95% случаев) обуславливает значимость изучения факторов риска перинатального периода; требуется своевременная диагностика и лечение детей с ЦМВИ в ежедневной амбулаторной практике врача-педиатра.

В настоящее время для лабораторной верификации ЦМВИ используются различные методы: вирусологический – «золотой» стандарт диагностики, но дорогой и трудоёмкий; цитологический с крайне низкой чувствительностью; иммуноферментный анализ: IgM, IgG и индекс avidности IgG – кос-

венный; полимеразная цепная реакция (ПЦР) для амплификации ДНК качественным и количественным способом в реальном времени – прямой метод исследования. Благодаря высокой специфичности и чувствительности ПЦР осуществляется детекция ДНК цитомегаловируса с определением количества в органах, тканях, биологических жидкостях, таких как слюна и моча, устанавливается этиологический диагноз неинвазивным методом, наиболее приемлемым в педиатрической практике в условиях первичной медико-санитарной помощи. Заметим, данный информативный, быстрый и точный способ определения уровня вирусовыделения может быть использован не только для диагностики, оценки интенсивности вирусной репликации в динамике, но и для оценки эффективности базисной терапии детей с ЦМВИ.

Данные о научных исследованиях по сопоставлению интенсивности вирусовыделения с клинико-лабораторными показателями при хронической ЦМВИ у иммунокомпрометированных амбулаторных пациентов раннего возраста отсутствуют. Следовательно, совершенствование диагностики хронической ЦМВИ у детей раннего возраста и оценки эффективности терапии является актуальным, а внедрение разработанной технологии в педиатрическую практику необходимым. Результаты будут способствовать наиболее эффективному индивидуальному мониторингу течения инфекционного процесса при хронической длительно и волнообразно протекающей цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста, а также помогут контролировать эффективность иммунотерапии с помощью объективного лабораторного показателя – уровня вирусной нагрузки в биологических жидкостях неинвазивным способом (слюна, моча). Диссертационная работа Леготиной Н.С. посвящена вышеуказанной проблеме и поэтому обладает несомненной актуальностью.

Научная новизна исследования заключается в определении характера современных клинико-лабораторных проявлений реактивации хронической

ЦМВИ у детей раннего возраста из группы часто болеющих. Впервые проведено ранжирование уровня вирусывыделения ДНК цитомегаловируса при реактивации хронической ЦМВИ и сопоставление его с клиническими и традиционными лабораторными диагностическими тестами; дано научное обоснование объективного контроля терапии на основании количественного определения уровня вирусывыделения. Научная новизна подтверждена патентом на изобретение «Способ оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей» (М., 2015).

Связь представленной диссертации с плановыми научными исследованиями. Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы – 115030310057.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработка и внедрение в амбулаторную практику количественного определения уровня вирусывыделения ДНК цитомегаловируса в ПЦР для контроля терапии на основании ранжированной вирусной нагрузки с учетом анализа клинико-эпидемиологических факторов риска позволяет оптимизировать диагностику, лечение и оценку эффективности терапии реактивации хронической цитомегаловирусной инфекции у часто болеющих детей раннего возраста.

Общая характеристика работы. Диссертация построена по традиционному типу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Библиографический указатель содержит 116 источников литературы, из них 33 зарубежных авторов. Работа общим объемом 150 страниц содержит 32 таблицы, 21 рисунок и 4 клинических примера.

Обсуждая построение и оформление диссертации, отметим правильность расстановки акцентов в обосновании актуальности темы, логичность в

постановке задач исследования и аргументированность положений, выносимых на защиту. Целью исследования явилось улучшение диагностики и оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции в фазе реактивации у детей от 1 года до 3 лет с помощью контроля динамики уровня вирусовыделения методом количественной ПЦР в реальном времени. Задачи исследования, вытекающие из поставленной цели, четко сформулированы.

Обзор литературы посвящен описанию имеющихся данных по изучаемой проблеме, представленной в современной отечественной и зарубежной литературе, читается легко. Анализируя главу «Материалы и методы исследования», следует отметить, что автор правильно выбрал объекты исследования и грамотно составил группу сравнения, согласно разработанным критериям включения и исключения. Методы исследования соответствуют поставленным задачам, являются применимыми в практическом здравоохранении.

Изложение результатов собственных исследований отличается четкостью представленных клинических и лабораторных данных и дополняется хорошим иллюстративным материалом. Представление фактического материала в каждой главе сопровождается анализом и обсуждением полученных результатов. Все вышесказанное позволило автору сформулировать аргументированные выводы и конкретные заключения по проведенному исследованию. Выводы целиком основаны на представленных результатах исследований и адекватно отражают основные положения работы. Цель, поставленная автором, достигнута в полной мере.

Достоверность полученных данных. Статистическая обработка данных, проведенная с применением современных компьютерных программ, подтвердила достоверность результатов, составивших основу представленной работы. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации; построена математическая модель активной

ЦМВИ с учетом вирусной нагрузки по результатам ПЦР-анализа в моче и слюне, позволяющая оценить вероятность наличия инфекции. Предложенное ранжирование вирусной нагрузки может служить критерием оценки степени тяжести активной хронической ЦМВИ.

Полнота и глубина материала в достаточной мере обосновывают выводы, сделанные на основе анализа полученных результатов. Диссертация написана хорошим научным литературным языком. Опубликованные работы и автореферат отражают основные положения диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Алгоритм постановки диагноза и контроля эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста рекомендуется к использованию в амбулаторной практике врачами-педиатрами, инфекционистами и иммунологами с целью выявления факторов риска хронической ЦМВИ, определения ее активности по данным количественного метода ПЦР слюны и мочи, обоснования терапии и контролю эффективности лечения (препаратами интерферона- α и глюкозаминилмурамил дипептида). Предлагается проведение скринингового исследования на цитомегаловирус с помощью количественного метода определения уровня вирусной нагрузки в ПЦР из двух сред: слюны и мочи детям раннего возраста из группы часто болеющих, наряду с серологическим исследованием. Рекомендовано использование динамического обследования на ДНК ЦМВ в слюне и моче методом количественной ПЦР до и после проведенной иммунотерапии с целью оценки снижения уровня вирусной нагрузки, отражающего интенсивность вирусной репликации в организме иммунокомпromетированного ребенка. Результаты проведенного исследования и выводы следует ввести в учебный процесс для додипломного и постдипломного образования по разделу педиатрия.

В тоже время имеются недоработки: недостаточно подробно описаны клинические данные: последовательность анамнеза, объективного обследования в группах наблюдаемых детей, в том числе в предлагаемых клинических примерах, даётся более подробный анализ синдромов с большей детализацией дополнительных и математических методов исследований. Однако принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Леготиной Натальи Сергеевны «Оптимизация диагностики и оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи оптимизации диагностики и оценки эффективности терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста на основе анализа клинико-эпидемиологических факторов риска и применения количественного определения уровня вирусной нагрузки методом ПЦР.

По совокупности решенных задач, значимости положений и выводов для науки и практики здравоохранения данная работа соответствует всем требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с внесенными изменениями постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Леготиной Натальи Сергеевны «Оптимизация диагностики и оценки эффективно-

сти терапии хронической цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста» обсужден на расширенном заседании кафедр пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 3 от «4» октября 2016 года.

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики детских
болезней с курсом поликлинической педи-
атрии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ижевская государ-
ственная медицинская академия» Мини-
стерства здравоохранения
Российской Федерации



Кильдиярова Рита Рафгатовна

Подпись Кильдияровой Р.Р. «заверяю»

Доктор медицинских наук, доцент
Ученый секретарь Федерального государст-
венного бюджетного образовательного учре-
ждения высшего образования «Ижевская го-
сударственная медицинская академия» Ми-
нистерства здравоохранения
Российской Федерации



Лукина Светлана Александровна

426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281
Тел.: 8 (3412) 52-62-01
факс: 8 (3412) 65-81-67
e-mail: rector@igma.udm.ru