

Отзыв

оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова» Минздрава России Харламовой Ф.С. на диссертацию Деминой Ольги Игоревны «**Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей**», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности - **14.01.09-инфекционные болезни**.

Актуальность темы диссертации.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) - полиэтиологичное заболевание, вызываемое вирусами из группы герпес, которые распространены повсеместно в человеческой популяции от 70 до 100%. Особую группу составляют дети раннего возраста, при этом проблема приобретает значимость уже к первому году жизни. Частота выявления моноэтиологического ИМ колеблется от 27,5 до 39,55%, либо выявляются ассоциации герпес-вирусов. Таким образом, возможно одновременное участие нескольких вирусов в качестве этиологических факторов болезни: либо в виде сочетанной (микст) первичной инфекции, либо комбинированной, когда первичное инфицирование вирусом является триггером реактивации персистирующего герпес-вируса в организме. Несмотря на типичность картины ИМ, отмечаются его особенности, которые обусловлены не только полиэтиологичностью заболевания, возрастом больных, но и вариантом инфекции – первичной или реактивированной. В рутинной практике этиологическая диагностика возбудителя/возбудителей ИМ проводится методами ИФА – иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые дополняют друг друга.

Однако по данным Михайловой Т.А.(2008г.) сходство моно- и микст-вариантов герпесвирусной инфекции (ГВИ) на ранних стадиях заболевания диктуют необходимость не только диагностики ПЦР и ИФА, но и иммуноблотинга для уточнения доминирующего этиологического фактора ИМ и определения стадии инфекционного процесса.

В то же время атипичные мононуклеары в рутинной гемограмме имеют морфологическую разнородность, что приводит к гиподиагностике типичных форм ИМ. Совместить морфологическое исследование и иммунофенотипирование возможно с помощью метода клеточного биочипа, который внедрен Кузнецовой С.А. и др. в 2016г. в практику диагностики онкогематологических заболеваний (различных групп лимфоцитов периферической крови) с целью оценки характера иммунного ответа. А при инфекционном мононуклеозе данный метод не применялся, не оценивался характер иммунного ответа при различных этиологических вариантах ИМ и клинической интерпретации его результатов. Не определены предикторы риска хронического заболевания в исходе ИМ.

Таким образом, не разработаны клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики ИМ различной этиологии, не установлена клиническая значимость метода клеточного биочипа для комплексной оценки, не определено клиническое значение характера иммунного ответа при различных этиологических

вариантах этого заболевания, не определена роль особенностей иммунного ответа в формировании исхода заболевания.

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

Автор поставила цель исследования - повысить эффективность диагностики и прогнозировать исход инфекционного мононуклеоза различных этиологических вариантов заболевания у детей. В задачах исследования: 1)установить значение морфологических особенностей лимфоцитов и их количественных значений в крови в острый период ИМ различной этиологии для диагностики заболевания и прогноза его течения;2)определить клиническое и прогностическое значение иммунного ответа при ИМ у детей методом клеточного биочипа и 3)разработать критерии дифференциальной диагностики и прогноза формирования хронического герпесвирусного заболевания при ИМ различной этиологии у детей.

Обследовано 107 детей в возрасте от 3 мес.до 17 лет, госпитализированных в инфекционные отд. ГБУЗ ДГКБ им. З.А.Башляевой ДЗМ в период разгара заболевания. Период катамнестического наблюдения от 2до 6 лет.

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов исследования с использованием пакетов программ IBM SPSS Statistics 24. Достоверность различий определялась на уровне значимости 0,05. Достоверность различия частот определяли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, двустороннего критерия Фишера, также определялись относительный риск(ОР) и отношения шансов(ОШ).

Впервые достоверно выявлены критерии неблагоприятного исхода ИМ, основанные на оценке клинических симптомов заболевания, определения доли клеток с морфологией атипичных мононуклеаров от всех лимфоцитов и показателя иммунорегуляторного индекса с помощью метода клеточного биочипа.

Впервые достоверно доказано, что основным фактором риска формирования хронического течения ВЭБ-инфекции является моно-этиологический вариант ИМ. При этом дополнительным критерием риска является первичная ВЭБ-инфекция. Гендерный признак, возраст и преморбидный фон не влияют на тяжесть ИМ и риск неблагоприятного исхода в хроническую инфекцию. Установлено, что число атипичных мононуклеаров в периферической крови, определяемых в рутинной гемограмме с помощью световой микроскопии мазка не являются диагностическим критерием типичного варианта инфекции.

Впервые на основании количественного и качественного анализа лимфоцитов периферической крови методом клеточного биочипа у пациентов с ИМ установлено, что атипичный мононуклеар является CD8+цитотоксическим лимфоцитом, а доля CD8+ атипичных мононуклеаров среди лимфоцитов периферической крови и значение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) отражают фазу инфекционного процесса.

Впервые данные об иммунных клетках с характерной морфологией атипичного мононуклеоза и вариантах соотношений различных групп лимфоцитов дополняют существующие научные данные об иммунопатогенезе различных этиологических вариантов ИМ и являются обоснованием нового дифференциально-диагностического критерия фазы инфекционного процесса.

Проведенное исследование выявило, что пациентам с ИМ показано комплексное обследование, включающее применение 2-х методов этиологической расшифровки (прямого-ПЦР и опосредованного-ИФА), оценку клинических маркеров первичной ВЭБ-инфекции и результатов определения количественного и качественного анализа лимфоцитов периферической крови с помощью метода клеточного биочипа.

Впервые анализ показателей иммунного ответа у детей с ИМ, включающий их одновременную количественную оценку и соотношение, особенно при первичной ВЭБ-инфекции, способствует раннему прогнозированию неблагоприятного исхода заболевания в хроническую инфекцию, что является патогенетическим обоснованием совершенствования тактики ведения пациентов.

Установленный в разгар заболевания при ИМ нейтрофилез (с 3го по 10 дни болезни) является характерным лабораторным признаком, не требующим назначения антибактериальной терапии. Он является научным обоснованием назначения антибактериальной терапии только в случае, если нейтрофилез имеется в наличии у пациентов с ИМ реактивированной моно-ВЭБ этиологии.

В этиологической структуре первого эпизода ИМ у детей преобладают вирус Эпштейна - Барр и вирус герпеса человека 6 типа. Клинические особенности ИМ при первичной ЭБВИ в составе микст-варианта представлены достоверно чаще регистрируемым затруднением носового дыхания и гепатомегалией, а при первичном варианте ЭБВИ моно-этиологического варианта заболевания – спленомегалией ($p \leq 0.05$).

Клиническая картина ИМ ВГЧ-6 этиологии характеризуется типичным симптомокомплексом.

Гендерными особенностями ИМ являются более высокая частота инфекции (в 2.6 раза) вирусом ВГЧ-6типа в моно-варианте и в комбинации реактивированной ЦМВИ у мальчиков. У девочек преобладает ЭБВИ ($P \leq 0,05$).

Полнота изложения основных результатов в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них в 4 научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации и завершенность в целом.

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы,

