

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Чебуркина Андрея Андреевича на диссертацию Кувардиной Нины Олеговны «Поражение кожи и слизистых при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.21 – Педиатрия и 3.1.23 – Дерматовенерология.

Актуальность темы диссертации

Поражение кожи и слизистых характерно для множества инфекционных заболеваний, в первую очередь - «классических» экзантемных детских инфекций, при которых клиническая картина и этиологический фактор хорошо известны и в большинстве случаев не вызывают сложности в диагностике. Вместе с тем, большинство экзантем и энантем в педиатрической практике имеют разнообразную морфологическую картину, которая ассоциируется со многими инфекционными агентами, то есть - одному инфекционному возбудителю могут соответствовать различные поражения кожи и слизистых, в то же время - один и тот же синдром, имеющий нозологическую классификацию (мультиформная эритема, синдром Стивенса Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, детский папулезный акродерматит, геморрагический васкулит и другие) исследователи ассоциируют с множеством инфекций. В связи с этим, этиологическая расшифровка экзантем и определение характера поражений кожи при различных заболеваниях являются актуальной задачей, решение которой позволит оптимизировать не только дифференциальную диагностику, но и терапию инфекционных заболеваний. Сказанное особенно касается микоплазменной и герпетической инфекций, которые широко распространены у детей, однако информации о поражениях кожи у детей при микоплазменной инфекции, а также сочетании микоплазменной и герпесвирусной инфекций недостаточно. Согласно немногочисленным данным литературы, в большинстве случаев ассоциированные с этими инфекциями поражения кожи

и слизистых представлены васкулитом и имеют неоднозначный патогенез повреждения эндотелия сосудов, который включает как иммунные, так и неиммунные механизмы. Так, помимо прямого цитопатического эффекта, более характерного для герпесвирусной инфекции, в воспалительный процесс вовлекаются иммунокомплексные, цитотоксические, аутоиммунные, аллергические реакции. При васкулите воспалительный процесс захватывает не только сосудистую стенку, но и периваскулярную зону, вызывая выраженные гипоксические изменения тканей. Сочетание герпесвирусных и микоплазменных инфекций при остром и персистирующем вариантах их течения может быть триггером цитокин-индуцированных реакций, вызывающих системный сосудистый воспалительный ответ, который сопровождается поражением не только кожи и слизистых, но и других органов. Особое внимание уделяется поражению сердца при системных васкулитах, при этом предполагается аутоиммунный механизм повреждения с развитием коронарита, миокардита, перикардита. Таким образом, определение частоты и характера, оптимальных методов диагностики поражений кожи и слизистых а также - сердечно-сосудистой системы у детей с кожными васкулитами при микоплазменной и сочетанной с ней герпесвирусной инфекцией является актуальной задачей, решению которой посвящена диссертация Н.О. Кувариной. Решение этой проблемы имеет существенное значение для своевременной терапии, что позволит предотвратить неблагоприятные исходы болезни.

Научная новизна

Новизна полученных результатов и их достоверность не вызывают сомнений. На первом этапе исследования было обследовано 250 детей, из которых выявлено 115 пациентов с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями. У 60 детей на фоне данных инфекций диагностированы поражения кожи и слизистых. При проведении сравнительного анализа доказано, что герпесвирус-микоплазменная микст-инфекция одинаково часто выявлялась как у детей с поражением, так и без

поражения кожи (82% и 76%, соответственно). Наиболее часто этиологическими факторами являлись ВГЧ-6, *Mс. Pneumoniae*, ЭБВ, *Mс. hominis*. Выявлено, что нозологическая структура ассоциированных с герпесвирус-микоплазменной инфекцией поражений кожи у детей была представлена полиморфным дермальным васкулитом (68% случаев), герпетическим везикулярным дерматитом (13% случаев), многоформной эритемой (5% случаев), синдромом Стивенса-Джонсона (5% случаев), кольцевидной гранулёмой (7% случаев), токсическим эпидермальным некролизом (2% случаев).

При проведении второго этапа работы установлено, что изменения в линейной скорости кровотока и деформация комплекса интима-медиа сосудистой стенки диагностируются у детей с герпесвирусной и микоплазменной инфекцией с поражением кожи и слизистых в 95% случаев, что косвенно свидетельствует о системном поражении сосудистой стенки. Выявленное повышение титров аутоантител к антигенам эндотелия сосудистой стенки, гладкой мускулатуре и проводящей системе у детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями позволяет подтвердить гипотезу о значимости аутоиммунного воспаления, лежащего в основе системного васкулита при рассматриваемых инфекциях.

Полученные результаты послужили научным обоснованием разработки алгоритма диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимым для практики положением, обоснованным автором диссертации является рекомендация проведения детям с воспалительными заболеваниями кожи и рецидивирующими респираторными инфекциями, церебрастеническим синдромом, лимфаденопатией, субфебрилитетом неясного генеза проводить диагностику герпесвирусной и микоплазменной инфекций. Поскольку диагностика микоплазмоза в рутинной практике обычно сводится к скринингу *Mс. Pneumoniae*, особенности поражения кожи и

слизистых при инфекции другими микоплазмами у детей оставались неизвестными. Н.О. Кувариной была обоснована необходимость включения в диагностику микоплазменной инфекции наряду с *Mс. Pneumonia*, следующих серовариантов: *Mс. artritidis*, *Mс. fermentans*, *Mс. hominis*, *U. urealiticum*, что позволило расширить спектр этиологической дифференциальной диагностики поражений кожи и слизистых при микоплазменной инфекции и герпесвирусной инфекций. В результате исследований автором доказано, что кожный васкулит, выявленный у обследованных детей, не является изолированным и носит системный характер с преимущественным поражением сердца, головного мозга. Об этом свидетельствовали результаты функциональных исследований: установлена диагностическая значимость ускорения показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) и утолщения комплекса интимы-медиа (КИМ) мозговых артерий как проявления инфекционного васкулита. Выявленное повышение титров аутоантител к антигенам эндотелия сосудистой стенки, гладкой мускулатуре и проводящей системы у детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями является научным обоснованием разработки методов системной противовоспалительной терапии у данной категории пациентов.

Результаты проведенного исследования внедрены в лечебную работу инфекционного отделения №2 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (гл. врач – Османов И.М.); пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (гл. врач Горев В.В.), медицинского центра «Вэссел-клиник» (гл. врач – Остапущенко О.С.); а также используются при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций**

Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая достаточное

количество клинических наблюдений (115 пациентов), а также применение современных методов статистической обработки. Диссертация иллюстрирована достаточным количеством рисунков, таблиц, выполнена на материале с применением современных методов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конференциях и съездах. По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работы, полностью отражающих основную идею диссертационного исследования, 3 из которых в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», глав собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы. В работе представлено 19 таблиц и 37 рисунков. Список литературы включает 114 источников из них 64 отечественных и 50 зарубежных авторов. Текст диссертации написан хорошим литературным языком.

Во введении убедительно обосновывается актуальность диссертационного исследования, излагаются его цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Цель работы - оптимизировать диагностику микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых - полностью отвечает названию: «Поражение кожи и слизистых при микоплазменной и герпесвирусной инфекции у детей». Задачи работы сформулированы четко и конкретно, их решение соответствует установленной цели исследования.

Обзор литературы соответствует современным данным о состоянии проблемы и содержит анализ патогенеза, клинических проявлений микоплазменной и герпесвирусных инфекций. Соответственно поставленным задачам автор диссертации рассматривает механизмы повреждения сосудистой стенки при васкулитах, обсуждает понятие инфекционного васкулита и его связь с формированием кожных повреждений на фоне инфекционного процесса.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором четко представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, приведены примеры использования современных методов диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций и статистической обработки данных.

Третья глава, изложенная на 36 страницах, знакомит читателя с результатами собственных исследований. В подглаве 3.1 и 3.2 – Кувардина Н.О. представляет сравнительные данные по этиологической структуре и частоте встречаемости микоплазменной и герпесвирусной инфекций с поражением и без поражения кожи и слизистых у детей. На основании результатов исследования автор диагностирует микст-герпесвирус-микоплазменную инфекцию у 49 (82%) пациентов с поражением кожи и у 42 (76%) без кожных поражений. В дальнейшем автор проводит анализ и демонстрирует клинические особенности поражений кожи и слизистых у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями, описывает результаты лабораторных исследований. Материал хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками. Представлена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных. В подглавах 3.4 - 3.6 диссертант анализирует функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с персистирующими микоплазменной и герпесвирусной инфекциями основной группы и группы сравнения. В ходе работы оценивались также скоростные и спектральные характеристики мозгового кровотока, цифры лабораторных показателей представлены в виде таблиц. По результатам проведенного статического анализа Кувардиной Н.О. было установлено, что у детей с поражением кожи на фоне длительно текущих микоплазменной и герпесвирусной инфекций, независимо от сочетания патогенов, выявлены статистически значимые изменения стенки мозговых артерий, характеризующиеся уплотнением КИМ ($p < 0,001$), и ускорение линейной скорости кровотока в передних мозговых артериях, что подтверждает системный характер васкулита при рассматриваемых инфекциях. В подглаве

3.6 автор анализирует результаты ЭКГ, ЭХО-КГ у детей основной группы и группы сравнения, а также приводит показатели антикардиальных антител, демонстрирует, что клинически значимое повышение титра антикардиальных антител к различным структурам сердца отмечалось у 51 из 87 детей с герпесвирус-микоплазменной инфекциями (59%). Высокий уровень антител к антигенам проводящей системы сердца наблюдался у 35 (40%) детей основной группы, из которых у 16 диагностирована синусовая аритмия, что может отражать повреждения в структуре проводящей системы. Наиболее высокие титры отмечались к антигенам эндотелия и проводящей системы сердца. Получено доказательство связи между повышением титра антител к антигенам гладкой мускулатуры и изменением линейной скорости кровотока по передней мозговой артерии. В подглаве 3.7, иллюстрированной 11 рисунками, диссертант представляет клинические примеры, демонстрируя в полном объеме результаты проведенных лабораторных и инструментальных исследований, анализируя степень влияния микоплазменных и герпесвирусных инфекций на формирование кожных поражений.

Заключение характеризует всю актуальность проведенного исследования и подтверждает необходимость изучения данной темы. Выводы логически вытекают из результатов проведенных исследований, имеют научное обоснование, соответствуют поставленным задачам, отражают основные положения диссертации и аргументированы фактическим материалом. Практические рекомендации четки, понятны и лаконичны.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. В 6 публикациях Н.О. Кувариной достаточно полно отражены основные результаты данного исследования, 3 из которых в изданиях, определенных перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Кувариной Нины Олеговны на тему «Поражение кожи и слизистых при микоплазменной и герпесвирусной

инфекциях у детей» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Шамшевой Ольги Васильевны и доктора медицинских наук, доцента Полеско Ирины Васильевны содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизации диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых, имеющей существенное значение для педиатрии и дерматовенерологии. По своей новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью отвечает требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени по специальностям 3.1.21– Педиатрия и 3.1.23– Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, (14.00.09 – Педиатрия)
профессор кафедры
детских инфекционных болезней
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Чебуркин Андрей Андреевич

« 10 » 02 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Чеботарева А.А.
«заверяю»

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России,
д.м.н., доцент



Чеботарева Татьяна Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования"
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Тел. 8 (800) 505-22-12; e-mail: rmapo@rmapo.ru