

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора РАН, профессора кафедры дерматовенерологии «Российского университета дружбы народов» Тамразовой Ольги Борисовны на диссертацию Кувариной 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 встречается при многих инфекционных заболеваниях из-за возникновения бактериемии или вирусемии, являющихся причиной дисфункции эндотелия и повреждения стенки сосудов с развитием васкулита. Микоплазменная инфекция распространена повсеместно, периодически происходят эпидемические подъемы, может протекать в форме бактерионосительства, бессимптомно, вызывать поражение верхних и нижних дыхательных путей, а также и внелегочные заболевания. При внереспираторных проявлениях диагностический поиск не включает исследование на микоплазменную инфекцию. Диагностика микоплазмоза сводится к скринингу *Mс. Pneumoniae*, в то же время особенности поражения кожи и слизистых как при инфекции *Mс. Pneumoniae* так другими микоплазмами неизвестны. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции. Для них характерны сходные механизмы и пути передачи, инфицирование одним или несколькими герпесвирусами происходит в довольно раннем возрасте

Патогенез повреждения эндотелия сосудов включает как иммунные, так и не иммунные механизмы. К иммунным механизмам относят иммунокомплексное, антительное повреждение, цитотоксические аллергические реакции, аллергические реакции замедленного типа, цитокиновые атаки. При неиммунных механизмах вирусы и бактерии, проникая в сосудистую стенку, сами оказывают цитопатический эффект,

повреждая ее. При васкулите воспалительный процесс захватывает не только сосудистую стенку, но и периваскулярную зону, вызывая выраженные гипоксические изменения тканей.

Учитывая схожесть клинических проявлений различных герпесвирусных и микоплазменных инфекций у детей, а также вероятность развития микст-инфекции и отсутствие единого мнения об этиологии дисфункции эндотелиальной стенки сосудов, в том числе и васкулитов, для диагностики заболевания требуется проводить дифференциальную диагностику на маркеры этих возбудителей.

Диссертационная работа Кувариной Нины Олеговны, посвященная оптимизации диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых, является актуальной и своевременной.

Научная новизна

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале. Результаты работы основаны на проспективном наблюдении 115 детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями. У 60 детей на фоне данных инфекций диагностированы поражения кожи и слизистых. Обследована также контрольная группа, состоявшая из 55 детей. Всем пациентам проводилось комплексное исследование, которое включало в себя клиническое наблюдение, анализы крови и мочи, консультации узких специалистов. Для диагностики активной микоплазменной инфекции наряду с *Mс. Pneumonia* определялись и *Mс. artritidis*, *Mс. fermentans*, *Mс. hominis*, *U. urealiticum*. 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* (73% и 80%, 70% и 72%, 57% и 65%, 52% и 55%, случаев соответственно). Ассоциированными с герпесвирус-микоплазменной инфекцией у детей являются полиморфный дермальный васкулит (68% случаев), герпетический везикулярный дерматит (13%

случаев), многоформная эритема (5% случаев), синдром Стивенса-Джонсона (5% случаев), кольцевидная гранулёма (7% случаев), токсический эпидермальный некролиз (2% случаев). Клиническими особенностями поражения кожи у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями являются: воспалительный характер кожных поражений; симметричность локализации - преимущественно на нижних конечностях (в первую очередь на голених); этиологическая связь с герпесвирус- микоплазменной инфекцией; острое или периодически обостряющееся течение.

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. Выявлено повышение титров аутоантител к антигенам эндотелия сосудистой стенки, гладкой мускулатуре и проводящей системе у детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями.

На основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Представленные автором данные о клинической картине, частоте развития поражений кожи и слизистых у детей и подростков, а также их этиологическая связь с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями позволят педиатрам, дерматологам проводить более целенаправленный диагностический алгоритм на выявление этих инфекций. На основании определения у обследуемых детей микоплазменной инфекции в смешанных вариантах, автором обоснована необходимость включения в диагностику микоплазменной инфекции наряду с *Mс. Pneumonia*, следующих серовариантов: *Mс. artritidis*, *Mс. fermentans*, *Mс. hominis*, *U. urealiticum*. 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. Установлена диагностическая значимость ускорения показателей линейной скорости кровотока (ЛСК) и утолщения комплекса интимы-медиа (КИМ) мозговых артерий как проявления инфекционного васкулита. Выявлено повышение титров аутоантител к антигенам эндотелия сосудистой стенки, гладкой мускулатуре и проводящей системе у детей с активной герпесвирусной и микоплазменной инфекциями. Разработанный автором алгоритм диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций у детей с поражением кожи и слизистых позволяет обосновать своевременную этиотропную терапию и улучшить прогноз заболевания.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование выполнено на высоком методическом уровне. Достаточный объем проведенных исследований, высокий методологический уровень, грамотная интерпретация результатов позволили автору сделать обоснованные выводы, полностью соответствующие поставленным задачам работы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций. Она иллюстрирована большим 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. Диссертация изложена на 120 страницах и построена по традиционному принципу, состоит из введения, обзора литературы, описания больных и методов обследования, статистической обработки, главы собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

условных сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 37 рисунками. Литературный указатель включает 114 работ, из них 64 отечественных и 50 зарубежных авторов. Введение отражает актуальность исследования, цель, задачи, научную новизну и практическую значимость работы, а также личный вклад автора. Обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Структура обзора построена логично. Анализ литературы доказывает актуальность выбранной темы диссертации. Текст диссертации написан хорошим литературным языком.

Во второй главе «Материалы и методы исследований», автором четко дано подробное описание пациентов, представлен дизайн исследования, критерии включения пациентов в группы, приведены примеры использования современных методов диагностики микоплазменной и герпесвирусной инфекций и статистической обработки данных.

В третьей главе подробно представлены результаты собственных исследований. Кувардина Н.О. указала сравнительные данные по этиологической структуре и частоте встречаемости микоплазменной и герпесвирусной инфекций с поражением и без поражения кожи и слизистых у детей; выявила клинические особенности поражений кожи и слизистых у детей с микоплазменной и герпесвирусной инфекциями, подробно описала результаты лабораторных исследований. Преимуществом работы является представление скоростных и спектральных характеристик мозгового кровотока, описание функционального состояния ССС, а также исследование крови на антикардиальные антитела у детей с персистирующими микоплазменной и герпесвирусной инфекциями основной группы и группы сравнения. Автором продемонстрировано, 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. Четко показано доказательство связи между повышением титра антител к антигенам гладкой мускулатуры и изменением линейной скорости кровотока по передней мозговой артерии. В завершении главы, 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.

В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с результатами опубликованных работ по теме диссертации, это указывает не только на эрудированность Кувариной Н.О., но и на умение делать правильные выводы и ставить будущие вопросы.

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

Данные диссертации используются в практической работе инфекционного отделения №2 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», медицинского центра «Вэссел-клиник». Результаты диссертационного исследования включены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

По оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний 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 (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российский университет дружбы народов (ФНМО МИ РУДН)



Тамразова Ольга Борисовна

« 21 » 02 2022 г.

Подпись д.м.н., профессора Тамразовой О.Б. «заверяю», ученый секретарь Учёного Совета ФНМО, к.м.н.



Доготарь
Олеся Александровна

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корпус 3
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института Российский университет дружбы народов (ФНМО МИ РУДН)
Телефон +7 (495) 434-66-66, e-mail: dekanat.fpkmr@rudn.ru