

УТВЕРЖДАЮ



Директор ФГБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора
доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Рудаков

« » 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора о научно-практической ценности диссертации Савельевой Марии Викторовны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика клещевых бактериальных инфекций у взрослых в Новосибирской области», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы выполненной работы

Среди всех ежегодно регистрируемых случаев природно-очаговых инфекций в Российской Федерации заболевания, переносимые клещами, занимают лидирующие позиции. Наиболее распространенными являются иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой энцефалит и клещевые риккетсиозы, ранняя диагностика которых имеет важное практическое значение для проведения своевременной и адекватной терапии, кардинально отличающейся при бактериальных и вирусных клещевых инфекциях. Проблемой их дифференциальной диагностики является то, что они локализованы в одних и тех же природных очагах, имеют сезонный характер, общих переносчиков, сходные общие неспецифические клинические проявления, такие как лихорадка, озноб, интоксикация. Недавно в ряд возбудителей клещевых инфекций включена спирохета *Borrelia miyamotoi*, отнесенная к группе возвратных клещевых лихорадок, переносимая клещами рода *Ixodes*, имеющая общие ареалы на территории Евразии и Северной Америки и вызывающая вышеописанную клиническую симптоматику.

Возможности лабораторной диагностики клещевых инфекций ограничены только ИФА для выявления антител к антигенам вируса клещевого энцефалита и боррелий *burgdorferi*. В связи с появлением новых, ранее не изученных в Новосибирской области возбудителей, большого количества неverified заболеваний, возникающих после присасывания клеща, не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы Савельевой Марии Викторовны.

Связь выполненной работы с планом соответствующих отраслей наук

Диссертация Савельевой М.В. выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Оценка новизны и ценность полученных автором результатов

Научная новизна исследования заключается в описании и обобщении клинико-эпидемиологических особенностей клещевых инфекций бактериальной этиологии у больных в Новосибирской области. Впервые исследована встречаемость ДНК *B. miyamotoi* в крови взрослых больных, госпитализированных в связи с развитием заболевания после присасывания клеща в эпидемических сезонах 2015–2017 годов, и показано, что *B. miyamotoi* вносят существенный вклад в этиологию клещевых инфекций. Установлено, что заболевание, вызываемое *B. miyamotoi*, занимает 3 местов структуре клещевых инфекций после иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита. Оценка генетической вариабельности *B. miyamotoi* показала соответствие азиатскому типу *B. miyamotoi*, ранее обнаруженному в клещах *I. persulcatus* на территории Новосибирской области, а также в других регионах России.

Помимо «новой» боррелии, впервые в Российской Федерации исследована встречаемость новых риккетсий – *R. raoultii*, *R. slovaca*, *R. aeschilmanii*, а также вируса Кемерово в крови больных, госпитализированных после укуса клеща, и показан определенный вклад данных возбудителей в этиологию клещевых инфекций, протекающих с лихорадкой.

Проведено сравнительное изучение клинико-эпидемиологических и лабораторных особенностей иксодовых клещевых боррелиозов и заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, у пациентов, проживающих на территории Новосибирской области. Установлено, что отсутствие мигрирующей эритемы, высокая лихорадка, длительностью от 1 до 10 суток, иногда рецидивирующая, выраженные проявления интоксикации в сочетании с нейтрофилезом и тромбоцитопенией более характерны для заболевания, вызванного *B. miyamotoi*. Иксодовые клещевые боррелиозы клинически чаще манифестируют местными проявлениями, в то время как умеренная лихорадка наблюдается только у половины больных.

Проведена комплексная оценка информативности двух современных лабораторных методов обследования больных заболеванием, вызванным *B. miyamotoi*: ПЦР с детекцией ДНК *B. miyamotoi* в крови и методом иммуночипов с определением IgM и IgG к отдельным антигенам возбудителя GrQ, а также Vsp1, Vlp5, 15, 18. Установлено, что указанные методы с высокой частотой подтверждают данный клинический диагноз. Отсутствие достоверных различий частоты положительных результатов при использовании ПЦР в сравнении с ИФА и сильная корреляционная связь между ними ($r = 0,84$) подтверждают высокую диагностическую

значимость обоих методов, не уступающих друг другу. При боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*, впервые изучены интегральные гематологические показатели и уровни провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-6, 8 и противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови. Установлено, что для заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, характерна сбалансированность в системе про- и противовоспалительных цитокинов, а степень эндотоксикоза и иммунологической реактивности клеток крови выше по сравнению с таковыми при иксодовых клещевых боррелиозах.

Область диссертационного исследования соответствует п. 1, п. 2 и п. 3 формулы специальности 14.01.09 – инфекционные болезни (медицинские науки).

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Важное значение для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в том, что изучена клиническая картина клещевых инфекций, в том числе боррелиоза *miyamotoi*, позволяющая обосновывать предварительный диагноз.

Проведена сравнительная оценка молекулярно-биологических (ПЦР крови) и серологических методов обследования (иммуночип), что позволит улучшить качество обследования больных с подозрением на заболевание, вызванное *B. miyamotoi*.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть внедрены в учебный процесс на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», для ординаторов и врачей инфекционистов, слушателей факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей.

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

Положения диссертационной работы, представленные на защиту, вытекают из подробного анализа проблемы, отражают поставленные задачи и полностью обоснованы. Их достоверность определяется репрезентативным объемом обследованных больных (728 человек), применением современных высокочувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики. Достоверность полученных результатов обеспечена применением адекватных методов статистического анализа.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация является завершенной научной работой, построена по традиционному плану, изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных

исследований, заключения), выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 187 источников, из которых 79 отечественных и 108 зарубежных авторов, списка иллюстративного материала. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 13 рисунками.

Последовательность глав соответствует решаемым задачам исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации, сформулированы корректно, логично вытекают из результатов исследования. Все главы собственных исследований написаны грамотно, с подробным изложением материала, качественно оформлены и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Построение исследования продумано и логически отражает поставленную цель. Задачи исследования соответствуют поставленной цели. Выполненные научные исследования обоснованы, изложение работы проведено последовательно.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Существенных замечаний по существу и оформлению диссертационной работы нет.

В ходе анализа диссертационной работы возникли несколько вопросов:

1. Вами получены данные, что риккетсиозы могут так же, как и боррелиозы, протекать только с неспецифическими симптомами – лихорадкой, интоксикацией. Какой антибактериальный препарат предпочтительнее выбирать при подозрении на клещевую бактериальную инфекцию, а также с целью профилактики после укуса клеща?

2. В какие сроки от начала заболевания проводились исследования методом ПЦР и с какой кратностью?

3. В диссертации и автореферате в ряде случаев неправильно приводится название *Rickettsia aeschlimanii*. Несмотря на указание на ее выявление у одного больного, данных об этом в главах диссертации обнаружить не удалось, не приводятся данные об ее идентификации. Возникает вопрос: вообще откуда у пациента из Новосибирской области может выявляться эта риккетсия, при отсутствии очагов и переносчиков – клещей преимущественно рода *Hyalomma* и *Haemaphysalis punctata*. Не приводятся материалы и методы идентификации риккетсий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Савельевой Марии Викторовны «Клинико-лабораторная характеристика клещевых бактериальных инфекций у взрослых в Новосибирской области», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, является самостоятельной законченной научно-квалификационной

работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – установление частоты встречаемости клещевых бактериальных инфекций у взрослых в Новосибирской области, их клинико-эпидемиологических особенностей с учетом результатов комплекса лабораторных методов обследования, что является существенным вкладом в развитие инфектологии.

По актуальности, научной новизне, объему материала, методическому уровню исследований, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов диссертация М. В. Савельевой соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены на заседании Ученого совета ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора «13» марта 2019 г. (протокол № 4).

Зав. лабораторией молекулярной диагностики
с группой клещевых боррелиозов отдела ПОБЗ
ФБУН «Омский научно-исследовательский
институт природно-очаговых инфекций»
Роспотребнадзора, руководитель референс центра
по боррелиозам, доктор медицинских наук



С.А. Рудакова

Заместитель директора по научной работе
ФБУН «Омский научно-исследовательский
институт природно-очаговых инфекций»
Роспотребнадзора, доктор медицинских наук



Н.А. Пен'евская

Подписи С.А.Рудаковой и Н.А.Пен'евской заверяю:
Ученый секретарь ФБУН «Омский научно-
исследовательский институт природно-очаговых
инфекций» Роспотребнадзора,
кандидат медицинских наук



Т.А. Решетникова

Дата: «13» марта 2019 г.