

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Аитова Курбандурды на диссертацию Савельевой Марии Викторовны «Клинико-лабораторная характеристика клещевых бактериальных инфекций у взрослых в Новосибирской области», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность избранной темы. Широкая распространенность клещевых инфекций в мире, разнообразие возбудителей инфекционных болезней, передаваемых клещами, возможность микст-инфекции стабильно поддерживают интерес медицинского сообщества к данной теме на высоком уровне. Особенное внимание представляет сопоставление возбудителей, выделяемых при исследовании клещей и определение их роли в структуре заболеваемости и патогенности для человека. С другой стороны, не все клинические случаи имеют типичную клиническую картину, что усложняет диагностику клещевых инфекций.

На территории Российской Федерации клещевые инфекции являются природно-очаговыми заболеваниями и регистрируются в подавляющем большинстве регионов страны, что определяет актуальность изучения проблемы для практического здравоохранения. Наибольшее значение в инфекционной патологии заболеваний, передаваемых клещами, имеют несколько нозологических форм бактериальной, вирусной и риккетсиозной этиологии. При этом, основные объемы исследований касаются таких заболеваний, как клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, риккетсиозы и др. Совокупная доля иксодовых клещевых боррелиозов и клещевого энцефалита в общей структуре природно-очаговых инфекционных заболеваний России составляет, по данным Э.И.Коренберга (2013), примерно, 45–47 %. Однако, несмотря на улучшение качества статистического учета клещевых инфекций в последние годы, накапливаются сведения, которые позволяют сделать предположение об отсутствии достоверной обобщенной роли клещевых инфекций в структуре заболеваемости населения РФ. Вероятнее всего, она значительно весомее, чем это показывает имеющиеся статистические показатели. Одной из причин несвоевременности учета может явиться неполная диагностика клещевых инфекций, поэтому на современном этапе имеет столь важное значение

качественное обследование пациента с детекцией возбудителей заболевания. *Borrelia miyamotoi* является одним из представителей «новых» возбудителей клещевых инфекций, впервые была обнаружена в клещах в 1995 году в Японии. Первые сведения о подтверждении этиологической роли *Borrelia miyamotoi* в заболевании человека появились в России – в 2011 г., в США – в 2013 г. На сегодняшний день, используя методику ПЦР, удастся дифференцировать заболевание, вызванное *Borrelia miyamotoi* (БМЗ) от других клещевых инфекций. При этом изучение «нового» боррелиоза только начинается, особенности его клинической картины практически не известны. В этой связи актуальность темы диссертационной работы, научная новизна не вызывают никаких сомнений. Следует приветствовать инициативу автора диссертации, которая взялась за изучение сложной, но важной как в научном, так и в практическом плане проблемы.

Автор поставила перед собой **цель** установить частоту встречаемости клещевых бактериальных инфекций у взрослых в Новосибирской области, их клинико-эпидемиологические особенности с учетом результатов комплекса лабораторных методов обследования.

Задачи исследования охватывают весь круг вопросов изученной проблемы.

Научная новизна, достоверность и обоснованность результатов и выводов. Общая характеристика работы, представленная во введении, содержит убедительную аргументацию научной новизны предпринятого исследования. Научная новизна полученных данных не вызывает сомнений, поскольку в работе получены принципиально новые данные о частоте клещевых инфекций в Новосибирской области в 2015–2017 гг. с учетом верификации новой, ранее не регистрируемой формы – боррелиоза миоматои и риккетсиозов. Автором представлены результаты комплексного клинико-лабораторного, в том числе и иммунологического исследования особенностей иксодовых клещевых боррелиозов, а также боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. Несомненный научный и практический интерес представляет оценка генетической variability, выделенной из крови больных *B. miyamotoi*, которая показала соответствие

азиатскому типу возбудителя, ранее обнаруженному в клещах *I. persulcatus*, *I. Pavlovsky* на территории Новосибирской области, а также в других регионах России.

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

Установлена высокая эффективность обследования больных с заболеванием, вызванным *Borrelia miyamotoi* методом ПЦР с детекцией ДНК в крови и методом иммуночипов с определением IgM и IgG к отдельным антигенам возбудителя –GrQ, а также Vsp1, Vlp5, 15, 18. При боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi*, впервые изучены интегральные гематологические показатели и уровни интерлейкинов-6, 8 и 10 сыворотке крови. Установлен высокий уровень как провоспалительных, так и противовоспалительного цитокинов в начальном периоде заболевания.

Работа выполнена на большом клиническом материале и высоком методическом уровне. Автором использованы адекватные методы статистического анализа, позволившие провести корректную оценку полученных данных, что обеспечивает достоверность сделанных на их основе заключений и выводов.

Практическая значимость диссертации определяется, в первую очередь тем, что полученные автором результаты обеспечивают практическое здравоохранение возможностью верификации новых клещевых инфекций, что в конечном итоге, повышает качество лечения при правильно установленном диагнозе.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа М.В.Савельевой состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего ссылки на 187 источников, из которых 108 в зарубежных изданиях. Работа изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 14 рисунков.

4

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, которому посвящена первая глава, приводятся сведения о возбудителях клещевых бактериальных инфекций, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях иксодовых клещевых боррелиозов и боррелиоза *miyamotoi*, сложностях диагностики и лечения. Обзор литературы по форме и содержанию написан интересно с глубоким анализом затронутых вопросов, касающихся темы диссертации, что свидетельствует о высоком теоретическом уровне подготовки диссертанта, способного свободно интерпретировать порой довольно сложные материалы исследований различных авторов.

Во второй главе диссертации приведены сведения о больных и исследуемых группах, дизайне и методах исследования. Обследовано 728 пациентов в течение трех эпидемических сезонов клещевых инфекций последних лет. Используются современные методы лабораторного обследования и статистические методы, позволяющие решить поставленные задачи. Представление собственных материалов диссертант осуществляет так же логично и последовательно, как и написание данных литературы, в строгом соответствии с целью и задачами работы.

Глава 3 посвящена эпидемиологическим аспектам иксодовых клещевых боррелиозов в Российской Федерации и Новосибирской области. Детально проанализированы динамика заболеваемости за последние 10 лет, сезонность, соотношение клинических форм у госпитализированных больных, условия заражения, возрастная структура, социальный статус больных.

В главе 4 представлен анализ частоты встречаемости клещевых инфекций у госпитализированных взрослых больных в НСО. Автором выявлена высокая частота боррелиоза *miyamotoi* как в общей структуре обследованных больных, так и в структуре клещевых инфекций. Установлено, что клещевые боррелиозы на территории Новосибирской области являются преобладающими, составляют око-

ло 60 % и могут быть вызваны двумя видами боррелий — *Borrelia burgdorferi sensu lato* и *Borrelia miyamotoi*. При этом, с учетом сходства клинического течения безэритемной формы иксодовых клещевых боррелиозов и боррелиоза миоматой, диагноз боррелиоза миоматой подтвержден при использовании молекулярно-генетических методов исследования (ПЦР с последующим типизирующим секвенированием полученных ампликонов боррелий). Помимо «классических» клещевых инфекций, у больных с лихорадкой и присасыванием клеща в анамнезе методом двухраундовой ПЦР крови выделены ДНК риккетсий: *R. Raoultii*, *R. aeschlimannii*, *R. Slovaca*; в одном случае вирус Кемерово.

Глава 5 посвящена клинико-эпидемиологической характеристике иксодовых клещевых боррелиозов. Диссертантом показано, что иксодовые клещевые боррелиозы сохраняют свои основные черты, присущие данному заболеванию. Он протекает как в эритемной, так и в безэритемной формах. У всех обследованных отмечено благоприятное течение заболевания с полным выздоровлением после курса антибактериальной терапии. ДНК *B. burgdorferi s. l.* в крови с помощью ПЦР-метода обнаружены у единичных больных, что доказывает редкое присутствие данного вида боррелий в крови больных ИКБ. Серологическая диагностика оказалась высоко информативной при исследовании сыворотки не ранее 3–4 недели болезни, что подтверждает медленную антителопродукцию при иксодовых клещевых боррелиозах.

В 6 главе представлены особенности эпидемиологических, клинических и лабораторных проявлений боррелиоза миоматой в Новосибирской области у 74 больных. Характерной для данной нозологической формы была лихорадка, чаще высокая — выше 39 °С или умеренная, длительностью от 1 до 10 дней на фоне антибактериальной терапии, иногда двухволновая со вторым подъемом температуры не более 2 суток. Другие проявления боррелиоза миоматой также были неспецифическими, поэтому без лабораторного подтверждения возможна неопределенность и ошибки в постановке диагноза в тех случаях, если в действительности заболевание вызвано боррелиями миоматой. Автором убедительно показано, что специфичное выявление этого возбудителя при помощи ПЦР в режиме реального времени осуществимо даже на ранних стадиях болезни и может быть чрезвычайно

полезно для уточнения диагноза. ПЦР крови в подавляющем большинстве случаев бывает отрицательной при иксодовых клещевых боррелиозах, но высокоинформативна при боррелиозе миоматой. По данным ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, полученным при исследовании с помощью ПЦР, концентрация боррелий миоматой в крови больных на пике лихорадки может достигать 10^3 – 10^6 бактерий на мл. По данным Е.И.Бондаренко и соавт., концентрация ДНК боррелий миоматой в крови больных варьировала от 200 до 250 тыс. копий /мл, что подтверждает высокий уровень данного возбудителя в крови пациентов на ранних стадиях инфекции. Детально проанализированы результаты специфической диагностики методом иммуночипов в группах больных с боррелиозом миоматой. Определялись антитела к нескольким специфическим антигенам возбудителя одновременно. Эта новая уникальная методика, разработанная профессором А.Е. Платоновым и соавторами в НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, позволяющая не только уточнить диагноз боррелиоза миоматой, проследить динамику формирования специфических антител, но и выявить случаи микст- и паст-инфекции.

В главе 7 содержится сравнительный анализ клинических и лабораторных проявлений иксодовых клещевых боррелиозов и боррелиоза миоматой. Автором показано, что при эритемных формах иксодовых клещевых боррелиозов воспалительный процесс часто ограничивается локальными воспалительными изменениями и умеренной, малозаметной общей реакцией органов и систем. Для боррелиоза миоматой за счет пребывания возбудителя в крови характерна высокая лихорадка, выраженные проявления интоксикации, артралгии, миалгии, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, высокий лейкоцитарный индекс интоксикации и другие интегральные гематологические показатели, характеризующие высокую функциональную активность нейтрофилов, а также достоверно более значимое повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Заключительная глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов. Автор проводит анализ проделанной работы, полученные в ходе исследований данные сопоставляются с таковыми, опубликованными в российских и иностранных литературных источниках.

Завершают диссертацию выводы, которые соответствуют поставленным задачам, суммируют главные результаты исследования и свидетельствуют о достижении цели работы.

Основные результаты исследования в достаточной степени представлены в печатных изданиях.

Подводя итог оценке диссертационного исследования М.В. Савельевой, следует отметить, что работа выполнена полностью в соответствии с поставленными целями и задачами. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Клещевая возвратная лихорадка и боррелиоз миамотой – это синонимы или разные нозологические формы?
2. Были ли какие либо осложнения у пациентов с боррелиозом миамотой или летальные исходы?
3. В каких регионах Новосибирской области чаще регистрировался боррелиоз миамотой?
4. Что Вы можете сказать об отдаленных последствиях боррелиоза миамотой?

Кроме того хотелось бы высказать следующие пожелания:

Диссертантом получен богатый научный материал, который интересен не только для узкого круга специалистов, но и для широкого круга врачей общей практики. Диссертантом опубликовано достаточное количество статей в центральной печати и ни одного методического руководства для врачей. Для практического здравоохранения важно наличие методических рекомендаций, в которых должны быть отражены клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности боррелиоза миамотой, а также предложены разработанные на территории РФ тест-системы для ПЦР-диагностики данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Савельевой Марии Викторовны на тему: «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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – определены клинико-эпидемиологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов и заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*, их роль в структуре клещевых инфекций региона. Установленные закономерности являются ранее не изученными аспектами боррелиоза миоматой в природном очаге, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

Работа Савельевой Марии Викторовны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры инфекционных болезней
ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России,
заслуженный врач РФ



К. Аитов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, 664003
тел.: 8(3952)24-38-25, моб. 79025131005
e-mail: aitov@mail.ru

