

ОТЗЫВ

на автореферат 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

Диссертация Савельевой М.В. выполнена на актуальную тему, посвященную вопросам изучения клинико-эпидемиологических особенностей клещевых бактериальных инфекций у взрослых и совершенствования их лабораторной диагностики. Это связано с высокой их распространенностью в природных очагах, в том числе в Новосибирской области, появлением новых, ранее не регистрируемых нозологических форм, трудностью верификации диагноза в случаях исключения клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) и иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ). Открытие нового возбудителя из группы боррелий, возбудителей возвратных клещевых лихорадок – боррелии *B. miyamotoi* (миямотои), требует изучения его роли в патологии человека, а описание и систематизация клинической картины, изучение эпидемического процесса, методов диагностики является приоритетной научной задачей не только в РФ, но и в мире в целом.

Научная новизна работы заключается в получении новых данных об особенностях клинической манифестации клещевого боррелиоза *miyamotoi*, позволяющего отличить это заболевание от ИКБ, вызванных *B. burgdorferi*, а также информативности ПЦР-диагностики и метода иммуночипов, позволяющих верифицировать не подтверждаемый ранее на территории Новосибирской области клещевой боррелиоз *miyamotoi*.

Результаты исследования получены на достаточном объеме клинического материала (728 больных) с использованием современных диагностических методик и статистического анализа данных. Автореферат содержит достаточное количество исходных данных. Материал изложен последовательно. Выводы и практические рекомендации обоснованы.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс. С появлением тест систем, зарегистрированных на территории РФ для ПЦР-диагностики боррелиоза миямотои, в инфекционном стационаре Новосибирска сертифицированными наборами верифицируется диагноз данной клещевой инфекции, что необходимо в практическом

здравоохранении для оптимизации терапии «новой» бактериальной инфекции, в частности, для своевременного назначения антибиотиков.

Именно в силу важности рассматриваемого исследования и уникальности полученных результатов хотелось бы указать на некоторые неточности автореферата. Цель этого рассмотрения не в том, чтобы в какой-либо мере снизить высокую оценку работы, но в том, чтобы помочь автору избежать этих неточностей при подготовке дальнейших публикаций, которые, безусловно, могут быть представлены в высокорейтинговые международные журналы.

1. Стр. 4. «Изучение клинических проявлений заболевания, вызванного *B. miyamotoi* (БМЗ), показало, что оно протекало в безэритемной форме, с выраженной интоксикацией, что затрудняло дифференциальный диагноз с клещевым энцефалитом (КЭ) [Platonov A. E. и соавт., 2011].»

- Возможности клинической дифференциальной диагностики БМЗ и КВЭ посвящены специальные публикации «Применение метода "дерево решений" для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций/ А.Е. Платонов, Д.С. Сарксян, В.В. Малеев // Терапевтический архив.- 2013.- N 11, с. 21-26.» и «Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*/ Д.С. Сарксян, В.В. Малеев, А.Е. Платонов // Инфекционные болезни.- 2012.- N 4, с. 41-44.»

2. Стр. 4. «Случаев БМЗ в России описано мало, преимущественно в Европейской части и на Урале».

- Случаев БМЗ в России выявлено и описано более 300, что существенно превышает число случаев БМЗ, идентифицированных зарубежными учеными.

3. Стр. 4. «Традиционные тест-системы для выявления иммуноглобулинов класса М (IgM) против возбудителей ИКБ не могут быть использованы для диагностики заболевания БМЗ»

- Традиционные тест-системы для выявления IgM против *B. burgdorferi* не могут быть использованы для ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ диагностики БМЗ и болезни Лайма. Однако при БМЗ продуцируются антитела к *B. miyamotoi*, которые отчасти выявляются «традиционными тест-системами» за счет кросс-реактивности.

4. Стр.5. Задачи 4 и 6 дублируют друг друга.

5. Стр.5. «Оценка генетической variability БМ показала соответствие азиатскому типу *Borrelia miyamotoi*, ранее обнаруженному в клещах *Ixodes persulcatus* на территории НСО, а также в других регионах России.»

- Здесь и далее речь идет не об «оценке генетической variability», поскольку секвенируется высококонсервативный ген, практически идентичный у всех изолятов «азиатского генотипа», а именно для подтверждения находки генотипа БМ, переносимого *Ixodes persulcatus*.

6. Стр.5. «выраженные проявления интоксикации в сочетании с нейтрофилезом и тромбоцитопенией более характерны для БМЗ.»

У меня сильные подозрения, что здесь и далее речь идет об ОТНОСИТЕЛЬНОМ нейтрофилезе. При БМЗ наблюдается абсолютная (в клетках на мл) и относительная лимфопения (в %). При этом, естественно повышается доля нейтрофилов в %, но абсолютное число нейтрофилов остается в норме. Собственно говоря, это с очевидностью следует из Таблицы 20 диссертации.

7. Стр. 11 и Рис.1 «Исследованы 59 сывороток от 26 пациентов с определением в динамике заболевания IgM и IgG к GrQ (антигену, который присутствует во всех боррелиях группы возвратных лихорадок), Vlp и Vmp (большим и малым поверхностным белкам, которые используются как диагностические маркеры боррелиоза *miyamotoi*).»

- Видимо, опечатка (встречается и в некоторых других местах). На стр. 30 диссертации классификация правильная – «*B. miyamotoi*, подобно другим боррелиям группы возвратных лихорадок, имеют множественные гены на плазмидах, кодирующие variability **главные белки (Vmps)**», которые подразделяются на **большие (Vlps)** и **малые (Vsps)** белки [84]. То есть и в автореферате надо читать Vlp и Vsp.

8. Стр.12. «Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей (*M*) и среднюю ошибку (*m*). Значимость различий (*p*) для качественных показателей определяли с помощью χ^2 Пирсона. Если в таблице 2×2 , хотя бы одна из сравниваемых частот была менее 10, использовали двухсторонний точный тест Фишера (ТТФ).»

- Неясно, за что количественные лабораторные показатели названы «морфометрическими». Правильнее приводить стандартное отклонение (*s*), а не стандартную ошибку среднего (*m*). Если есть техническая возможность использовать точные тесты, в частности двухсторонний точный тест Фишера, нет никакой необходимости использовать приближенные критерии, такие как χ^2 , предназначенные для тех же целей, но вносящие некоторую ошибку (чаще несущественную).

Принципиальным является вопрос, имеющий не только терминологическое значение, но и важный для понимания этиологии ИКБ. Автор пишет (стр. 18 и другие похожие места): «В структуре выявленных клещевых инфекций в Новосибирской области на первом месте (40 %) – иксоводый клещевой боррелиоз; на втором (25 %) – клещевой энцефалит; на третьем (20 %) – заболевание, вызванное *Borrelia miyamotoi*».

Однако «заболевание, вызванное *Borrelia miyamotoi*» ТАКЖЕ является иксоводым клещевым (переносится клещами рода *Ixodes*) боррелиозом (вызывается спирохетами рода *Borrelia*). ИКБ в эритемной форме точнее называть болезнью Лайма, подразумевая, что он вызывается *B. burgdorferi sensu lato*. По всем стандартам (американским, европейским, российским) диагноз болезни Лайма можно поставить на клинических основаниях, по наличию типичной мигрирующей эритемы размером больше 5 см. В диссертации эти больные совершенно правильно выделяются в отдельную группу. А вот «ИКБ в безэритемной форме» - это, безусловно, также ИКБ, но неясной этиологии. Рассматривать его как болезнь Лайма (в нелокализованной форме) можно только в случае её подтверждения лабораторным методом, позволяющим дифференцировать ИКБ, вызванный *B. burgdorferi*, и ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*. Таких методов, упрощая, три: высеив культуры боррелий, ПЦР-детекция ДНК/РНК *B. burgdorferi* в крови или других тканях, комплексное серологическое исследование с помощью Вестерн-блот (не ИФА!) или белкового иммуночипа. Поскольку случаев болезни Лайма в безэритемной форме, подтвержденных такими методами, в работе не выявлено, правильнее считать «ИКБ в безэритемной форме» полиэтиологической группой, в которой, по мнению рецензента, могут преобладать ПЦР-негативные случаи инфекции *miyamotoi* (на что намекает, в частности, повышенная частота двухволновой лихорадки в этой группе, что типично для возвратных лихорадок, а не для болезни Лайма).

Несмотря на отмеченные неточности, диссертационная работа является существенным вкладом в исследование «новой», ранее неизвестной инфекции, имеющим значение для развития инфектологии и эпидемиологии не только в России, но и в мире. Так, например, число случаев ВМЗ, изученных в этой работе, сопоставимо с числом ВМЗ, выявленных в США, в то время как в Западной Европе и Японии пока идентифицированы только единичные случаи ВМЗ.

Автореферат на диссертацию Савельевой Марии Викторовны «Клинико-лабораторная характеристика клещевых бактериальных инфекций у взрослых в Новосибирской области» отвечает пункту 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Исходя из представленных в автореферате сведений, можно сделать заключение о том, что диссертация написана на высоком методическом уровне, соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Заведующий лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

д.б.н., профессор

Платонов Александр Евгеньевич

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д.3а

Тел.: 8 (495) 974-96-46 (рабочий) 8 903 755 9601 (сотовый),

e-mail: platonov@pcr.ru

18 марта 2019 года.



Подпись А.Е. Платонов
заверяю
Ученый секретарь Н.С. Семенова
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора