

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Исакова Валерия Александровича на диссертационную работу Калининой Юлии Сергеевны на тему «Клинико-иммунологические особенности течения ветряной оспы у взрослых», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Актуальность темы исследования. В настоящее время ветряная оспа остается одним из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний и представляет особый интерес для современной медицины. Тенденция «повзроslения» инфекции, свидетельствует о накоплении в группе взрослого населения не иммунных лиц, которые не встречались с возбудителем ветряной оспы в детском возрасте и не были привиты. «Взроslение» ветряной оспы привело к увеличению случаев болезни среди беременных. Наиболее опасной является неонатальная ветряная оспа, которая развивается при заболевании беременной в интервале за 5 дней до родов и 2-х дней после родов. Риск летального исхода у новорожденных с ветряной оспой в этом случае составляет 20-25%, так как ребенок не успевает получить материнские антитела (Скрипченко Н. В., 2015). По данным литературы летальность от пневмонии при ветряной оспе у взрослых достигает 10% (Ющук Н. Д., 2016).

Получение новых знаний об особенностях ветряной оспы у взрослых для разработки эффективных способов предупреждения осложнений и лечения важно для клинической медицины. Иммунопатогенез ветряной оспы к настоящему времени освещен довольно подробно в отечественной и зарубежной литературе. Отмечается ведущая роль специфического Т-клеточного иммунного ответа в ограничении репликации вируса, имеет значение развитие интерферонодефицита. Полноценное функционирование иммунокомпетентных клеток происходит при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма.

Диссертационное исследование Калининой Ю. С., целью которой явилось, изучение характера изменений иммунологических процессов и состояния

внутриклеточного метаболизма лимфоцитов в различные периоды с учетом степени тяжести ветряной оспы у взрослых, является своевременным и весьма актуальным.

Поставленные автором задачи соответствуют заявляемой цели исследования. Очевидна научная новизна представленной работы.

Впервые на достаточном клиническом материале проведено комплексное исследование общеклинических, иммунологических и метаболических параметров лимфоцитов взрослых больных ветряной оспой.

Впервые по результатам изучения показателей иммунного статуса больных ветряной оспой и активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов предложена концептуальная схема механизмов метаболических нарушений в лимфоцитах у больных ветряной оспой в разные периоды заболевания.

Получены новые данные, свидетельствующие о имеющейся корреляционной взаимообусловленной линейной зависимости между метаболическими параметрами лимфоцитов больных в острый период заболевания: угнетение реакций пентозофосфатного пути, начальных этапов цикла Кребса понижает способность иммунокомпетентных клеток к процессам макромолекулярного синтеза и ограничивает их функциональные возможности.

Установлено, что использование в комплексе с противовирусной терапией препарата на основе янтарной кислоты, усиливает процессы энергообразования в клетках, активирует ряд ферментов цикла Кребса и повышает возможности иммунокомпетентных клеток в формировании ответа на инфекционный (вирусный) агент.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации. Диссертационную работу Калининой Ю.С. характеризует оригинальность и лаконичность замысла, стройность и логичность изложения. Сформулированные Ю.С. Калининой положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации имеют высокую степень обоснованности, полностью соответствуют цели, задачам и результатам выполненного исследования.

Достоверность полученных диссертантом данных обеспечивается использованием современных методов клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов, статистической обработкой цифровых данных, достаточным клиническим материалом (комплексное клинико-лабораторное обследование 118 пациентов с ветряной оспой различной степени тяжести и 36 практически здоровых лиц контрольной группы).

Личное участие автора заключалось в планировании исследования, формировании групп пациентов, включенных в исследование, сборе материала, исследовании активности внутриклеточных ферментов пациентов с ветряной оспой (70%), проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, ретроспективном анализе историй болезни, анализе и статистической обработке результатов исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования обобщают и дополняют теоретические представления об иммунопатогенезе ветряной оспы. Установлены новые механизмы участия иммунной системы в инфекционном процессе, обусловленные функциональными возможностями лимфоцитов. По совокупности метаболических процессов, происходящих в лимфоцитах больных ветряной оспой в разгар заболевания, показано: ограничение способности иммунокомпетентных клеток к пролиферации, значительное снижение интенсивности реакций начального этапа цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), что уменьшает энергетическую эффективность цикла в лимфоцитах. В ходе диссертационного исследования автором обоснованы дополнительные критерии степени тяжести и не благоприятного течения заболевания на основе пониженного содержания фермента пентозофосфатного пути и фермента цикла Кребса, а включение в комплексную терапию больных ветряной оспой препаратов на основе янтарной кислоты, оказывающих положительный эффект на процессы энергообразования в лимфоцитах, восстановление активности ферментов антиоксидантной защиты, является патогенетически обоснованным.

Структура и содержание диссертации. Рассматриваемая работа оформлена в традиционном стиле, написана на 157 страницах машинописного

текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 279 источниками, из которых 148 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы 10 таблицами и 24 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав собственных данных, заключительной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Во введении диссертант обосновывает актуальность, новизну и практическую значимость работы, цель и основные ее задачи, формулирует основные положения, выносимые на защиту. Представленные автором к защите основные положения соответствуют и цели, и задачам исследования и полностью отражены в публикациях (18 научных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые ВАК включены в перечень рецензируемых научных изданий).

Обзор литературы, полный и логично построенный, охватывает отечественные и иностранные публикации, освещающие современные представления об эпидемиологии, патогенезе и роли иммунной системы организма в патогенезе ветряной оспы. Диссертант глубоко проанализировала имеющиеся сведения по данной проблеме, что позволило обосновать задачи и методы исследования.

В главе 2 представлены сведения об объеме проведенных исследований, используемых методах, а также описан дизайн исследования и дана общая характеристика контингента обследованных пациентов. Применяемые диссертантом современные клинико-лабораторные и иммунологические методы исследования достаточно информативны, и их совокупность позволяет решать поставленные задачи. Подробно описаны методы статистической обработки результатов.

Глава 3 посвящена клинико-эпидемиологическим особенностям ветряной оспы у взрослых. Анализ клинической симптоматики показал, что для взрослых характерно более тяжелое течение, клинически проявляющееся выраженным

продромальным периодом, выраженным интоксикационным синдромом, лимфаденопатией, обильной полиморфной сыпью, с длительным подсыпанием, у половины больных сыпь имела пустулезный характер, а у каждого третьего пациента сопровождалась кожным зудом.

В 4 главе представлены изменения в иммунном статусе у больных с ветряной оспой в разгар заболевания и период ранней реконвалесценции. Диссертантом установлено, что в разгар заболевания имели место лимфопения, Т-иммунодефицит с нарушением дифференцировки субпопуляций, что в совокупности с низкой функциональной активностью фагоцитирующих клеток, отрицательно сказывалось на формировании адекватного противовирусного ответа, что объясняет клинические особенности заболевания.

В 5 главе, состоящей из четырех подглав, представлены результаты собственных исследований по изучению метаболических процессов, происходящих в лимфоцитах больных ветряной оспой. Полученные результаты позволили автору представить механизмы формирования иммунного реагирования именно с учетом изменения показателей активности ферментов цикла Кребса и ПФП в лимфоцитах больных. А низкий уровень содержания фермента пентозофосфатного пути – уровень Г6ФДГ и фермента цикла Кребса – НАДИЦДГ предложены в качестве дополнительного прогностического критерия в оценке тяжести и неблагоприятного течения ветряной оспы у взрослых. Результаты корреляционного анализа подтвердили представленную схему перестроек внутриклеточного метаболизма, происходящего в разгар заболевания ветряной оспой и в период его реконвалесценции.

Проведенные диссертантом исследования основных показателей метаболических процессов в лимфоцитах и результаты корреляционного и факторного анализа позволили сделать заключение относительно этиотропной и комплексной терапии больных ветряной оспой.

В разделе 5.3 автором изучено влияние этиотропного лечения и комплексной терапии с использованием метаболического корректора (препарата Цитофлавин) на процессы внутриклеточного обмена лимфоцитов больных ветряной оспой. Диссертант отметила следующее: в результате применения

данного препарата в комплексном лечении пациентов с ветряной оспой в первую очередь изменяется интенсивность метаболических реакций, обеспечивающих энергообеспечение протекающих в лимфоцитах процессов.

В заключении автором обсуждаются и обобщаются полученные результаты в сопоставлении их с данными литературы. Предложения и суждения, представленные автором при обобщении полученных результатов, логично вытекают из сути работы, обоснованы и имеют практическое значение. Диссертация имеет достаточную научную и практическую значимость.

Выводы диссертации в целом логически обоснованы и вытекают из материалов исследования.

Рекомендации для внедрения в медицинскую науку и практику достаточно конкретны и обоснованы, являются новаторскими в медицинской науке и полезными для практического здравоохранения.

Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Основные результаты исследований, 6 выводов и 2 практические рекомендации диссертации корректно отражены в автореферате, изложенном на 22 страницах.

Принципиальных замечаний по работе нет. При рецензировании отмечен ряд стилистических неточностей, возникли вопросы для дискуссии на которые прошу ответить:

1. У 19,5 % больных в период разгара болезни высыпания наблюдались на конъюнктиве и сопровождалась развитием склерита и конъюнктивита в течение 3-5 дней периода высыпаний. - А после завершения периода высыпаний, в фазе реконвалесценции, не отмечалось формирование офтальмогерпеса, его рецидивов?

2. На какие показатели восстановления активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов – активности окислительно-восстановительных дегидрогеназ, а также регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов оказывало наибольшее влияние применение Цитофлавина?

Приведенные выше замечания не снижают ценности и значимости выполненной диссертационной работы, носят дискуссионный характер.

Заключение: Актуальность проблемы, научная новизна, объем и комплексность проведенных исследований, их значимость для медицинской науки и практики свидетельствуют о законченности научно-квалификационной работы Калининой Юлии Сергеевны на тему «Клинико-иммунологические особенности ветряной оспы у взрослых», выполненной под руководством доктора медицинских наук, доцента Куимовой Ирины Валентиновны, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению характера изменений иммунологических процессов и состояние внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при различных сроках и степени тяжести ветряной оспы у взрослых, имеющей важное значение для развития инфектологии, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, с изменениями Постановлений Правительства РФ №335 от 21 апреля 2016г., №748 от 02 августа 2016г.) и паспорту специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор

Кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный

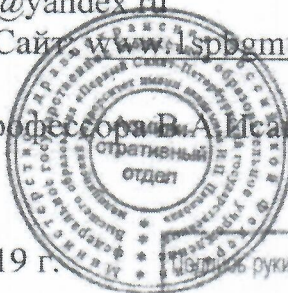
медицинский университет имени акад. И.П.Павлова»

Минздрава России

В.А.Исаков

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6-8. Телефон: 8(812)338-7058, моб.т. 8-909-583-5836
Электронная почта: issakov1945@yandex.ru
e-mail: infection@spmu.rssi.ru; Сайт: www.spbogmu.ru

Подпись и контактные данные профессора В.А.Исакова удостоверяю.



«02» декабря 2019 г.

Моя рука заверяю: В.А.Исакова
Спец. по кадрам
«02» 12 2019