

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Исакова Валерия Александровича на диссертационную работу
Поповой Оксаны Александровны «Динамика клинико-лабораторных
проявлений инфекционного мононуклеоза у детей и оптимизация
диспансерного наблюдения», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.09 – инфекционные болезни.

Актуальность проблемы. В настоящее время ВЭБ-инфекция остается широко распространенным инфекционным заболеванием и представляет особый интерес для современной медицины. ВЭБ-инфекция характеризуется многообразием клинических вариантов болезни и полиорганностью поражения, возможностью хронического течения с рецидивами заболевания, пожизненной персистенцией вируса в организме человека, формированием иммунных нарушений.

Недостаточно изучен патогенез ВЭБ-инфекции, отсутствуют препараты с доказанным прямым механизмом противовирусного действия в отношении ВЭБ, разные подходы к диспансеризации детей, перенесших острый инфекционный мононуклеоз. В связи с этим диссертация Оксаны Александровны Поповой является своевременной и весьма актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов, сделанных на основании анализа полученных результатов, обеспечена методологией, методикой исследования и достаточно большим материалом, который был изучен и проанализирован диссертантом. Методики исследования соответствуют задачам работы, высоко информативны и современны.

Цель исследования определена четко. Для реализации цели автор сформулировал 4 задачи, наиболее актуальными из которых явились: оценка эффективности разных схем терапии инфекционного мононуклеоза в остром

и отдаленном периодах и оптимизация диспансерного наблюдения за реконвалесцентами. Задачи адекватны использованным методам и полностью решены.

Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно, отражают суть исследования.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Структура диссертации.

Диссертационная работа оформлена в соответствии со стандартом, изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Иллюстративный материал представлен 20 таблицами, 28 рисунками, 8 Приложениями. Библиографический указатель включает 242 источника, в том числе 91 иностранный.

Во введении автор обосновал актуальность выбранной темы исследования, сформулировал цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

Обзор литературы выполнен на современном библиографическом материале, половина источников опубликованы в 2010-2019 гг. Автором дается критический анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом (ИМ) в России и некоторых регионах, подчеркивается неполнота статистического учета случаев заболевания и этиологической расшифровки. Показано, что повсеместно основным возбудителем ИМ является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ). Дается подробная характеристика вируса, механизмов его воздействия на клетки иммунной системы (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, дендритные клетки и др.) и эпителия, раскрывается иммунопатогенез, обуславливающий особенности клинических проявлений заболевания и исходов.

В дискуссионной форме освещаются литературные данные об изменениях показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от тяжести ИМ, подчеркивается их противоречивый характер. Представлен ряд классификаций клинических форм ИМ, полиморфизм клиники, свидетельствующий о разных подходах исследователей к данному аспекту. Проводится анализ терапевтических подходов при остром ИМ у детей. Дискутируется обоснованность применения в комплексе терапии заболевания противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием. Показана необходимость дальнейших исследований этих вопросов, а также совершенствования подходов к диспансерному наблюдению за реконвалесцентами острого ИМ.

Глава достаточно полно отражает состояние проблемы и убедительно показывает актуальность выбранной темы исследования.

Глава 2, посвященная описанию клинического материала и методов обследования пациентов, содержит подробные и всесторонние данные о пациентах, критериях включения в исследуемые группы и позволяет судить о том, что их обследование проводилось на высоком современном уровне. Анализ заболеваемости ИМ проведен на основании сведений Роспотребнадзора по Томской области за 13 лет, изучении историй болезни 1403 детей с ИМ. Анализ клинических проявлений заболевания, лабораторных и иммунологических показателей проведен у 187 детей в возрасте 1-14 лет с ИМ средней степени тяжести. Сформировано три репрезентативные группы исследования: I группа - терапия с применением препарата аффинно-очищенных антител к γ -интерферону человека, II группа - с применением рекомбинантного интерферона- α с аскорбиновой кислотой и токоферолом, и III группа - без противовирусных препаратов. Контрольную группу составили 20 здоровых детей. Дополнительно выделены две возрастные подгруппы: 1-6 лет и 7-14 лет, что позволило учесть возрастные особенности. Наблюдение за пациентами проводилось, начиная с момента госпитализации и в течение 6 последующих лет. Использование современных методов лабораторной диагностики

(иммуноферментного анализа - для определения неспецифических антител и IgM VCA, IgG VCA, IgG EBNA; ПЦР - для определения ДНК ВЭБ в крови и слюне; метода проточной цитометрии с применением моноклональных антител - для фенотипирования субпопуляций лимфоцитов, иммунофлюоресцентного метода) позволило автору провести углубленное изучение состояния клеточного иммунитета и динамики маркеров ИМ в остром периоде и реконвалесценции до 6 лет. Дана подробная характеристика методов статистической обработки результатов исследования.

Глава 3 содержит материал по заболеваемости ИМ в Томской области (установлен волнообразный характер показателя и уровень ниже среднероссийского), по клинико-лабораторным проявлениям ИМ средней тяжести у детей и их динамике в течение последующих 6 лет.

Предложен алгоритм определения степени тяжести ИМ по результатам объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования пациента на момент обращения, основанный на балльной оценке симптомов. Проведен подробный анализ симптомов заболевания, изменений гемограммы и биохимических параметров. Несмотря на типичную, в целом, симптоматику начального периода болезни, установлены клинико-лабораторные отличия в возрастных подгруппах 1-6 лет и 7-14 лет. Так, по-разному проявлялся синдром интоксикации, увеличение лимфоузлов больше было выражено у детей младшего возраста, изменения в гемограмме и биохимических показателях (синдром гепатита) определялись чаще в старшем возрасте. В дальнейшем отличия изучаемых параметров регистрировались в группах с разными схемами лечения. В 1 группе клинико-лабораторные показатели в острый период быстрее восстанавливались у детей младшей подгруппы, в дальнейшем – в старшей подгруппе. В периоде реконвалесценции признаки иммунной недостаточности выявлялись преимущественно в младшей подгруппе.

Во II группе в остром периоде ИМ и в периоде реконвалесценции положительная динамика активнее происходила в старшей возрастной

подгруппе. Клинические проявления иммунной недостаточности чаще регистрировались у детей младшей подгруппы. В III группе не отмечалось клинических возрастных различий в течение острого и последующего периодов, однако лабораторные показатели быстрее восстанавливались в старшей подгруппе. При межгрупповом сравнении установлена более быстрая положительная динамика лимфо-пролиферативного синдрома и гепатомегалии у пациентов I и II групп по сравнению с III. В I группе была наименьшая частота респираторных заболеваний, хронического тонзиллита, астенического синдрома, тяжелых аллергических состояний, анемии. Значительно хуже были результаты в III группе.

При сравнении динамики серологических маркеров ВЭБ и иммунологических показателей в группах с разными схемами терапии автор установил следующее. ДНК ВЭБ, анти-IgM VCA и анти-EA IgG выявлялись у части пациентов до 3-6 лет. Однако прекращение обнаружения ДНК ВЭБ в крови и динамика анти-IgM VCA значимо раньше регистрировались в I группе по сравнению с II и III, а во II группе – по сравнению с III. В то же время наработка анти-EA IgG быстрее происходила во II группе, а анти-EBNA IgG – в I группе. Достоверно менее выражены все показатели были у детей младшей подгруппы III группы. Восстановление показателей клеточного иммунитета также быстрее происходило в I и II группах. На основании полученных результатов автор делает вывод о клинической эффективности препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, применявшихся в терапии ИМ.

В четвертой главе автор предлагает оптимизировать диспансеризацию реконвалесцентов ИМ с помощью оригинальной разработки «чек-лист динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза». На клинических примерах показана важность комплексного подхода для своевременного выявления симптомов иммунной недостаточности, формирования хронического рецидивирующего течения и пр. Убедительно доказана целесообразность длительного наблюдения за реконвалесцентами

(более 1 года) и использование критериев снятия с диспансерного учета, что также является авторской разработкой. Кроме того, автор предложила алгоритм диагностики формы ВЭБ-инфекции у реконвалесцентов, позволяющий правильно выбрать тактику ведения пациентов. В этой же главе автор показала эффективность противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием при ИМ в отношении отдаленных исходов заболевания (до 6 лет).

В пятой главе диссертации обсуждаются полученные результаты, делает акценты на наиболее важных аспектах, подводит итог работы.

Представлены достаточные аргументы, обосновывающие выбор противовирусных препаратов с иммуномодулирующим действием для включения в комплекс терапии и на основании полученных результатов исследования убедительно показано их положительное влияние на течение острого периода ИМ, периода реконвалесценции и исходы. Клинические проявления, лабораторные данные, динамика серологических маркеров и ДНК ВЭБ, а также темпы восстановления показателей клеточного звена иммунитета имели достоверно более позитивные результаты у детей, в лечении которых применялись изучаемые препараты. Также автором показано преимущество дифференцированного подхода к наблюдению реконвалесцентов ИМ с применением разработанных чек-листа наблюдения и критериев снятия с учета.

Научная новизна. Соискатель впервые представила данные о заболеваемости ИМ в Томской области, ее динамике, возрастной структуре. Автором разработан алгоритм оценки клинико-лабораторных симптомов инфекционного мононуклеоза у детей, позволяющий уже в день обращения установить степень тяжести заболевания.

Впервые представлена сравнительная характеристика клинических, лабораторных и иммунологических параметров у детей, перенесших ИМ ВЭБ-инфекции, на протяжении 6 лет и показано отличие структуры исходов и частоты негладкой реконвалесценции после разных схем терапии острого

периода заболевания. Было установлено, что целесообразно проводить диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ИМ продолжительностью более 1 года, разработан алгоритм клинико-лабораторного наблюдения (унифицированная форма), предложены критерии снятия с диспансерного учета.

Автор впервые дал оценку клинической эффективности включения в терапию ИМ препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, в катамнезе до 6 лет, и доказал, что применение их в остром периоде болезни уменьшает частоту остаточных клинических проявлений, сокращает продолжительность вирусной персистенции, уменьшает частоту формирования вторичной иммунной недостаточности.

Достоверность результатов исследования обоснована достаточным количеством клинического материала, применением современных методов математического анализа и тщательной статистической обработкой полученных результатов.

Личное участие автора заключалось в планировании исследования, формировании групп пациентов, включенных в исследование, сборе материала, клиническом наблюдении и исследовании иммунного статуса больных, проведении аналитического обзора отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, ретроспективном анализе историй болезни, анализе и статистической обработке результатов исследования.

Теоретическая и практическая значимость. Предложенный О.А.Поповой алгоритм оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей в день обращения позволил объективизировать процесс постановки диагноза.

Доказана эффективность применения в комплексной терапии детей с инфекционным мононуклеозом препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием, что достоверно сокращает острый период заболевания, снижает риск развития хронических форм инфекции и иммунных нарушений.

Разработанный автором алгоритм динамического наблюдения за реконвалесцентами инфекционного мононуклеоза позволяет своевременно выявлять формирование иммунной недостаточности, переход в хроническую форму и проводить коррекцию выявленных нарушений.

Рекомендации для внедрения в медицинскую науку и практику достаточно конкретны и обоснованы, являются новаторскими в медицинской науке и полезными для практического здравоохранения. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической работе и при обучении ординаторов, врачей-инфекционистов и врачей общей практики, педиатров.

Основные положения диссертации отражены в 15 опубликованных работах (в том числе 6 – в журналах из Перечня рекомендованных ВАК изданий для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук, в том числе 1 – в международной реферативной базе Scopus), доложены на областных, региональных и Российских конференциях. Защищено два патента на изобретения.

Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Основные результаты исследований, 7 выводов и 3 практические рекомендации диссертации корректно отражены в автореферате, изложенном на 22 страницах. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

В процессе рецензирования был сделан ряд методологических замечаний, которые не имели принципиального характера и не влияют на общую высокую оценку работы.

Заключение: Актуальность проблемы, научная новизна, объем и комплексность проведенных исследований, их значимость для медицинской науки и практики свидетельствуют о законченности научно-квалификационной работы Поповой Оксаны Александровны на тему «Динамика клинико-лабораторных проявлений инфекционного

мононуклеоза у детей и оптимизация диспансерного наблюдения», выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Хохловой Зинаиды Александровны, в которой содержится решение актуальной задачи по изучению характера изменений клинико-лабораторных проявлений инфекционного мононуклеоза у детей в остром периоде и периоде реконвалесценции до 6 лет и эффективности разных схем терапии, 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.

Диссертация О.А.Поповой отвечает повышенным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

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

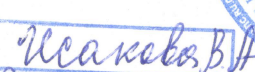
Электронная почта: issakov1945@yandex.ru

e-mail: infection@spmu.rssi.ru; Сайт; www.1spbgbmu.ru

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

«21» апреля

2020 г.

Подпись руки заверяю: 
Вед. докум. М.В.Ф. Завер. М.И.
«21» 04 2020

