

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тихоновой Елены Петровны на диссертацию 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. Актуальность темы диссертационного исследования несомненна, обусловлена широким распространением ВЭБ-инфекции, высоким уровнем инфицированности населения, пожизненной персистенцией вируса с многообразием клинических форм и, соответственно, трудностями терапии. Иммуносупрессивное действие вируса Эпштейна-Барр на различные звенья иммунной системы организма способно приводить не только к разным вариантам хронического течения ВЭБ-инфекции, но и к развитию иммунной недостаточности и других иммунопатологических процессов. Это заставляет искать новые способы повышения эффективности лечения и программ диспансерного наблюдения, что и было предпринято соискателем.

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

Обоснованность положений, выносимых на защиту, и выводов, сделанных на основании анализа полученных результатов, обеспечена современными методами исследования и достаточным клиническим материалом, который был изучен и проанализирован диссертантом. Ретроспективно проведен анализ многолетних данных официальной статистики и 1403 историй болезни. В проспективное исследование было включено 187 пациентов в возрасте 1-14 лет с верифицированным диагнозом, из них сформированы 3 группы. Группы репрезентативны по основным критериям, что позволило дать объективную оценку полученным

результатам. Методики исследования соответствуют задачам работы, высоко информативны и современны.

Цель работы сформулирована четко, для ее реализации соискатель сформулировал 4 задачи. Задачи адекватны использованным методам и полностью решены.

Положения, выносимые на защиту, отражают суть исследования и полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам исследования, логично следуют из результатов анализа полученных данных и корректно сформулированы.

Структура диссертации.

Работа оформлена в традиционном стиле по общепринятым стандартам, 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. Список литературы представлен 242 источниками, из которых 91 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы 20 таблицами, 28 рисунками, 8 Приложениями.

Во введении обосновывается актуальность проводимого исследования, автор формулирует его цель и задачи, определяет положения, выносимые на защиту, а также научную новизну, теоретическую и практическую значимость проводимой им исследовательской работы.

Обзор литературы посвящен оценке эпидемиологической ситуации по инфекционному мононуклеозу (ИМ) в России и отдельных регионах. Дискутируется вопрос о недостаточно полном учете и регистрации случаев заболевания. Подчеркивается ведущая роль в этиологии ИМ вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). Показана значимость экономического ущерба от ИМ. При освещении вопросов иммунопатогенеза раскрывается механизм взаимодействия ВЭБ с эпителиальными клетками и клетками иммунной системы, из чего

следует, что нарушается как аспект клеточного иммунитета, так и гуморального, и обеспечивается длительная персистенция ВЭБ в организме. Однако обращается внимание на противоречивость результатов исследований иммунного ответа на вирус. Что логично предполагает необходимость дальнейших исследований и поиск вариантов иммунокоррекции. Отмечается полиморфизм клинических проявлений ИМ. Обосновывается недостаточность критериев оценки степени тяжести, применяемых в настоящее время и необходимость новых подходов. Дается критический анализ методам лечения ВЭБ-инфекции, среди которых автор отдает предпочтение иммуномодулирующей терапии, которую подробно характеризует. Показано, что развитие иммунных нарушений может манифестировать не только в течение первого года после острого заболевания, но и в более позднем периоде, и что в проспективном исследовании не изучалось. Глава достаточно полно отражает состояние проблемы, используется современная библиография.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, содержатся данные о материале, подвергнувшись эпидемиологическому анализу (данные Роспотребнадзора по Томской области за 13 лет, 1403 случая ИМ у детей в Томске за 5 лет), и об общей характеристике пациентов. Изложены критерии включения и не включения в исследование. Для оценки эффективности терапии в остром и отдаленном периоде сформированы 3 группы пациентов со среднетяжелой формой ИМ ВЭБ этиологии (187 детей): 62 больных с применением препарата аффинно-очищенных антител к γ -интерферону человека (I группа), 68 - с применением рекомбинантного интерферона- α с аскорбиновой кислотой и токоферолом (II группа) и 35 больных с базисной терапией (III группа), между которыми проводился сравнительный анализ. Для контроля лабораторных данных обследовано 20 здоровых детей. Проспективное наблюдение проводилось с момента госпитализации и до 6 лет.

Для проведения обследования использовались современные методы диагностики ВЭБ-инфекции, включая ПЦР, ИФА, а также метод проточной

цитометрии с использованием моноклональных антител, иммуно-флюоресцентный метод, биохимические и инструментальные (УЗИ, ЭКГ) исследования, применявшиеся в динамике острого периода и в течение 6 последующих лет.

В третьей главе представлена эпидемиологическая ситуация по ИМ в Томске и Томской области в сравнении с Российской Федерацией и полная клинико-лабораторная характеристика ИМ средней степени тяжести в зависимости от возраста (1-6 лет и 7-14 лет), периода (острый – последующий: через 1-6 мес., 1-3-6 лет) и вида терапии (с применением препарата аффинно-очищенных антител к γ -интерферону человек, с применением рекомбинантного интерферона- α с аскорбиновой кислотой и токоферолом). Предложен алгоритм определения степени тяжести ИМ по результатам объективного осмотра и рутинных лабораторных и инструментальных методов исследования пациента на момент обращения. Полученные данные переводятся в баллы и суммируются. Методика позволила объективно выделить для дальнейшего исследования пациентов исключительно со средней степенью тяжести ИМ.

Соискатель выявила, что в начале заболевания у детей имелись некоторые возрастные клинико-лабораторные различия (большая частота и выраженность симптомов интоксикации, лимфо-пролиферативного синдрома в младшем возрасте, гематологических и биохимических изменений – в старшей подгруппе) при сходных изменениях показателей гуморального и клеточного звена иммунитета. В 1 группе динамика нормализации клинико-лабораторных нарушений в острый период быстрее происходила у детей младшей подгруппы, в более поздний период – в старшей подгруппе. В процессе наблюдения выявлялись признаки иммунной недостаточности, преимущественно в младшей подгруппе. Во 21 группе в остром периоде ИМ и в периоде реконвалесценции положительная динамика активнее происходила в старшей возрастной подгруппе. Клинические проявления иммунной недостаточности также чаще регистрировались у детей младшей подгруппы. В 3-й группе не отмечалось

клинических возрастных различий в течение острого и последующего периодов, однако лабораторные показатели быстрее восстанавливались в старшей подгруппе. При межгрупповом сравнении статистический анализ показал в катамнезе лучшую положительную динамику лимфо-пролиферативного синдрома и гепатомегалии у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с 3-й. У пациентов 1 группы установлена наименьшая частота простудных заболеваний, хронического тонзиллита, астенического синдрома, тяжелых аллергических состояний, анемии. Наихудшие результаты получены в 3-й группе. На основании полученных результатов логичен вывод о клинической эффективности терапии, применявшейся в остром периоде ИМ, с включением препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Проведена оценка эффективности препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием по динамике серологических маркеров ВЭБ и иммунологических показателей. Представлен детальный анализ данных, полученных в острый период ИМ и в процессе проспективного наблюдения. По результатам исследования оказалось, что ДНК ВЭБ, анти-IgM VCA и анти-EA IgG выявлялись у части пациентов до 3-6 лет. Показано, что негативация ПЦР и динамика анти-IgM VCA значимо быстрее происходила в 1 группе по сравнению с 2 и 3, а во 2 группе – по сравнению с 3. В то же время наработка анти-EA IgG быстрее происходила во 2 группе, а анти-EBNA IgG – в 1 группе. Наихудшие результаты по всем показателям получены у детей 1-6 лет, находившихся на базисной терапии. Восстановление показателей клеточного иммунитета в течение первого года наблюдения было более активно у пациентов, получавших препараты с противовирусным и иммуномодулирующим действием, чем в группе детей с базисной терапией. В периоде диспансерного наблюдения изменения в группах были сопоставимы, однако наибольшие отклонения от нормы сохранялись в группе с базисной терапией. Полученные данные доказывают преимущество

комплексного лечения ИМ с применением препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием по сравнению с базисной терапией.

В четвертой главе автором убедительно доказана целесообразность пролонгированного наблюдения за реконвалесцентами ИМ и показаны эффективность и удобство применения для этой цели тщательно выверенных авторских разработок: алгоритма диспансерного наблюдения и критериев снятия с диспансерного учета. Отдельного внимания заслуживает проведение критического анализа между группами по исходам ИМ и заболеваемости реконвалесцентов в течение 6 лет наблюдения. Показана взаимосвязь этих состояний с видом терапии острого периода, на основании чего автор доказала преимущество включения препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в комплексную терапию острого периода ИМ.

Пятая, заключительная, глава диссертации посвящена обсуждению полученных результатов. В ней автор подводит окончательный итог выполненной работе. Подчеркиваются аспекты, доказывающие эффективность терапии ИМ с применением препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием и внедрения программы проспективного наблюдения за реконвалесцентами.

Научная новизна. Соискатель впервые представил 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.

В результате использованных автором методических подходов, впервые представлена сравнительная характеристика клинических, лабораторных и иммунологических параметров у детей, перенесших ИМ, 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 и применением современных методов математической обработки. Следует отметить, что статистический анализ полученных результатов исследования проведен лично автором.

Теоретическая и практическая значимость диссертации О.А. Поповой заключается в том, что применение алгоритма оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей в день обращения позволяет уменьшить субъективный фактор при постановке диагноза.

Включение препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза позволяет сократить острый период заболевания и снизить риск развития хронических форм инфекции и иммунной недостаточности в отдаленном периоде.

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

Результаты исследовательской работы могут быть использованы в учебном процессе на циклах переподготовки и повышения квалификации врачей-инфекционистов, при обучении ординаторов, а также в практике врачей общей практики, педиатров и инфекционистов.

Основные положения диссертации освещены в опубликованных работах (17, из них 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) и доложены на конференциях различного уровня.

По материалам диссертации получены два патента на изобретение.

Соответствие автореферата и рецензируемой работы. Содержание автореферата отражает основные положения диссертации.

Диссертация написана грамотно, выдержана в научном стиле, оформлена в соответствии с ГОСТ. В процессе рецензирования были сделаны небольшие методологические замечания, которые не имели принципиального характера и не влияют на общую высокую оценку работы.

Вопросы:

1. Чем вызван выбор препаратов, содержащих релиз-активные АТ ИФН- γ и интерферона-альфа для лечения инфекционного мононуклеоза в комплексе со стандартной терапией?
2. Чем объясните выраженность лимфопролиферативного синдрома у пациентов именно младшей подгруппы в острый период болезни, чем у старших?

Заключение

Диссертация Поповой Оксаны Александровны «Динамика клинико-лабораторных проявлений инфекционного мононуклеоза у детей и оптимизация диспансерного наблюдения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи по изучению клинико-иммунологической картины ИМ ВЭБ этиологии у детей в остром периоде и периоде реконвалесценции до 6 лет и эффективности разных схем терапии, обогащающее научную

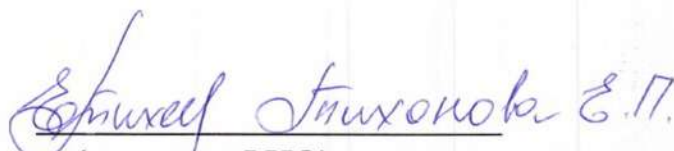
концепцию об особенностях течения ВЭБ-инфекции и определяющее подход к диспансеризации, что имеет существенное практическое значение.

Принципиальных замечаний работа не имеет. Публикации отражают содержание работы. Учитывая актуальность темы, уровень решения задач, поставленных в работе, объем наблюдений, новизну, теоретическую и практическую значимость результатов исследования, считаю, что диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (№ 842 от 24.09.2013 г. с изменениями от 01.10.2018 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 — инфекционные болезни.

«17» 04 2020 года

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
инфекционных болезней и эпидемиологии
с курсом ПО ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный
медицинский университет имени
проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России


(подпись, ФИО)

Домашний адрес: 660113, Красноярский край,
г. Красноярск, ул. Юшкова 18 Г кв. 146.

Адрес учреждения: 660022, Красноярский край,
г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1

Тел.: +79080143343

E-mail: tikhonovaep@mail.ru

Подпись и контактные данные профессора Е.П. Тихоновой удостоверяю

