

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента профессора
образовательного центра ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Мелехиной Елены Валериевны

на диссертацию Иккес Любови Александровны

«Роль изучения фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и
моноцитов в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза

Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) человека повсеместно распространены среди взрослого и детского населения. Эпидемиологическая ситуация в мире по ГВИ остается нестабильной и неконтролируемой. В Российской Федерации такие клинические формы ГВИ, как инфекционный мононуклеоз и ветряная оспа, внесены в перечень заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость.

Герпесвирусы, после первичного инфицирования, длительно остаются в организме хозяина, формируя различные варианты инфекционного процесса от бессимптомных до тяжелых рецидивирующих состояний, определяющих качество жизни пациента. Во многом течение герпесвирусных инфекций определяется индивидуальными механизмами регуляции иммунных процессов при вирусных инфекциях в организме хозяина. Понимание фундаментальных процессов иммунных реакций, определяющих быструю и полную элиминацию вируса, позволит совершенствовать подходы к терапии и профилактике вирусных инфекций.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – одна из наиболее часто встречающихся нозологий герпесвирусной этиологии характеризуется разнообразием клинических форм, вариабельностью течения, высокой частотой присоединения вторичной инфекции. Известны сложности клинической диагностики ИМ, особенно в раннем периоде болезни. До настоящего времени нет единых подходов к терапии этого заболевания: не решены вопросы этиотропной терапии, изучаются возможности

иммунотерапии ИМ в свете известных данных о формировании долгосрочной иммунной дисфункции после перенесенного заболевания. Это в целом определяет научный интерес к дальнейшему изучению иммунопатогенеза ИМ и разработке дифференцированного подхода к лечению больных.

Таким образом, диссертационная работа Иккес Любови Александровны, является актуальной, поскольку посвящена оптимизации диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей на основании изучения изменений фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов.

**Научная новизна исследования и полученных результатов,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором впервые на современном уровне с использованием высокоинформативных методов комплексно представлен фенотип субпопуляционного состава нейтрофилов, определены особенности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у детей разных возрастных групп с манифестной формой инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Впервые продемонстрированы возрастные особенности изменения субпопуляционного состава моноцитов крови детей с ИМ, характеризующиеся повышением количества провоспалительных (промежуточных) моноцитов и снижением содержания противовоспалительных (неклассических) моноцитов.

Установлено, что у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии снижена фагоцитарная активность всех субпопуляций моноцитов, тогда как у детей 7 лет и старше понижена фагоцитарная активность промежуточных и неклассических моноцитов.

В эксперименте *in vitro* установлено повышение фагоцитарной активности моноцитов детей с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора во всех возрастных группах.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа имеет классическую последовательную структуру. Внутренняя

логика работы прослеживается на всем протяжении. Цель исследования сформулирована грамотно, для решения которой были выставлены задачи, которые решены в полной мере.

Объем материала и методический уровень исследования соответствует поставленным задачам, а представленные выводы достаточно аргументированы и логически вытекают из полученных данных и анализа результатов исследования.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки, актуальными методами исследования и корректными и современными методами статистической обработки.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций достаточно высока и подтверждается глубоким изучением предмета исследования. Проведен анализ и обобщение большого числа отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных изучаемой проблеме.

Все вышеперечисленное свидетельствует об убедительности и обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практической деятельности

Практическая значимость представленной диссертационной работы Иккес Л.А. заключается в разработке персонализированный алгоритм ведения детей от 3 до 11 лет с манифестной формой ИМ ВЭБ-этиологии на основании изучения у них изменений макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета.

На основании проведенного рандомизированного сравнительного когортного исследования с клинических позиций обосновано применение различных лекарственных форм рекомбинантного интерферона $\alpha 2-b$ у детей в остром периоде инфекционного мононуклеоза.

По итогам работы подан патент на изобретение «Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей» (№ 2023133559 от 18.12.2023 г.), получена форма уведомления о приеме и регистрации заявки патента на изобретение.

Оценка структуры и содержания диссертации.

Диссертационная работа Иккес Любови Александровны представляет собой научно-клиническое исследование, выполнена в классическом стиле и представлена 5 основными главами.

Текст работы состоит из введения, основной части, выводов, практических рекомендаций. Приводится список литературы, сокращений и иллюстраций, используемых в работе. Главы диссертации логично построены, дополнены таблицами и графиками, что образует полноценное восприятие материала. Стил ь изложения – научный.

Диссертационная работа представлена на 195 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 39 рисунками.

Во введение автор обосновывает актуальность выбранной темы, последовательно изложены цель и задачи диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, описывается общая характеристика работы.

Глава 1 (Обзор литературы) сформирована по традиционной схеме: автор посвящает 1й раздел обзора литературы описанию этиологии, клинике и эпидемиологии инфекционного мононуклеоза на современном этапе, 2й раздел – иммунологическим аспектам патогенеза инфекционного мононуклеоза. Затем дается краткая характеристика системы врожденного иммунитета и функционально-метаболических реакций нейтрофилов и моноцитов в норме и при патологии.

Глава 2 содержит информацию о материалах и методах исследования, приведены сведения о больных и исследуемых группах, методики исследования, дизайн и методы статистической обработки.

Автором детально изложены методы диагностики и современные иммунологические методы, использованные в работе. Объем исследований представляется достаточным, выбранные методы соответствуют цели и задачам работы.

Глава 3 (30 стр.) посвящена результатам собственных исследований, где автор излагает основные патогномичные симптомы инфекционного мононуклеоза у 200 обследованных детей. Автор последовательно проводит сравнительное описание клин ико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора и возраста пациента. Данная глава иллюстрирована 2 клиническими примерами.

Глава 4 автор демонстрирует особенности макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета у пациентов с инфекционным

мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии в двух возрастных группах: от 3 до 6 лет и от 7 до 11 лет., демонстрируя фенотипический состав нейтрофилов, особенности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов и субпопуляционный состав моноцитов и их фагоцитарную активность.

Автор также показывает способности гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора увеличивать количество нейтрофилов в периферической крови и усиливать их хемотаксическую активность, и воздействовать на фагоцитарную активность и субпопуляционный состав моноцитов у пациентов с инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Глава 5 посвящена оценке эффективности различных методов лечения инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей в возрасте 3-11 лет. Представлены результаты 2 сравнительных рандомизированных когортных исследований. Оценка эффективности проведена как на основании клинических данных, так и анализа изменения гематологических показателей, фенотипа и функциональных показателей (фагоцитарный индекс и фагоцитарное число) гранулоцитарных нейтрофилов. Глава иллюстрирована 2 клиническими примерами, иллюстрирующими изменения моноцитарно-макрофагального звена иммунного ответа в зависимости от течения заболевания и проводимой терапии.

Заключительная глава диссертации включает обсуждение полученных результатов, с привлечением литературных данных, текст иллюстрирован таблицами и рисунками. Автор обосновывает свои позиции, исходя из полученных результатов.

Заключение и выводы отвечают поставленным задачам, цели исследования и содержанию диссертации. Практические рекомендации конкретны и доступны для их широкого применения в деятельности медицинских организаций.

Библиографический указатель содержит 252 источника литературы, среди которых 132 отечественных и 120 зарубежных, преимущественно за последние 10 лет.

Исследование, выполненное Иккес Л.А. является самостоятельной законченной научной работой, представляющей теоретический, клинический и практический интерес. Работа последовательно и подробно написана,

включает тщательный и всесторонний анализ проблемы, имеет завершённый характер.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации содержит полную информацию о цели и задачах исследования, в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям. Ключевые положения диссертации обсуждены на научно-практических конгрессах регионального и федерального уровня.

Соответствие содержания диссертации паспорту исследования

Область исследований, представленная в диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) в пунктах 1, 2, 3 и 4 как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, в частности, инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии и паспорту специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки) в пунктах 1, 2, 6, 7, 8 и 11 как области медико-биологических наук, изучающей особенности этиологического фактора, механизмы развития патологического процесса, состояние защитных и приспособительных реакций организма в ответ на внедрение инфекционного агента, определяющих исходы заболевания, новые подходы к этиотропной терапии, в том числе инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях автора

По теме диссертации опубликованы 13 печатных работ, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1, 4 – в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 6 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, WoS и PubMed

Научное исследование в 2018 году поддержано грантом «Внутривузовские гранты для молодых ученых и обучающихся» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России на получение грантов от 25 июля 2018 г. № 465 осн. Проект «Оптимизация иммунотерапии инфекционного мононуклеоза у детей путем ремоделирование дисфункций нейтрофильных гранулоцитов периферической крови».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы Иккес Любови Александровны позволили разработать персонализированный алгоритм ведения пациентов с манифестной формой инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии на основании изучения макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета, который рекомендуется использовать в работе инфекционного стационара. Материалы диссертации могут быть рекомендованы для использования в образовательных программах медицинских вузов.

Личный вклад автора

Лично автором проведен анализ современных научных литературных источников по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи, определены материалы и методы исследований. С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и исключения, создан дизайн исследования. Автором лично осуществлялась курация всех пациентов, оценивались лабораторно-инструментальные данные, создана база данных. Автором проведена интерпретация полученных результатов, статистический анализ, определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации, составлен и подан патент на изобретение.

Вопросы и замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Иккес Любови Александровны нет, но при этом возникло несколько вопросов уточняющего характера.

1. В Вашей работе показано, что преморбидный фон пациентов, в том числе рекуррентные респираторные заболевания, имеет

определяющее значение в развитии тяжелых форм заболевания. Какое количество острых первичных форм герпесвирусной инфекции Вы диагностировали у детей с инфекционным мононуклеозом и сколько реактивированных?

2. Как Вы считаете, рекуррентные респираторные заболевания после перенесенного инфекционного мононуклеоза это обострение хронической герпесвирусной инфекции на фоне реактивации или заболевания другой этиологии (ОРВИ)?
3. У какого количества детей была выявлена активная форма ВЭБ-инфекции? Действительно ли она была преобладающей?
4. Какие клинические особенности инфекционного мононуклеоза Вы выявили в зависимости от возраста и этиологического фактора?
5. Какое время Вы наблюдали пациентов с инфекционным мононуклеозом? В какие сроки заболевания было проведено исследование показателей моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы?
6. Выявлены ли особенности фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов у детей с инфекционным мононуклеозом в зависимости от тяжести заболевания? Можно ли выделить предикторы тяжелого течения?
7. Рекомендуете ли Вы GM-CSF для лечения инфекционного мононуклеоза? Обоснуйте ответ.

Резюмируя вышесказанное по диссертационной работе Л.А. Иккес, можно отметить актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость работы. В работе использованы современные методы исследования, достаточный объем выборки больных согласно с целью и задачами исследования. Вышесказанные замечания в целом не умаляют значимости работы. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Иккес Любови Александровны «Роль изучения фенотипа и функционального состояния нейтрофилов и моноцитов в иммунопатогенезе инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук по научным специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) и 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические и практические положения, являющиеся новым решением актуальной научно-практической задачи по оптимизации диагностики и терапии манифестных форм инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии у детей от 3 до 11 лет на основании изучения макрофагально-фагоцитарного звена иммунитета.

По актуальности, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертация Иккес Любови Александровны соответствует требованиями пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции от 26 января 2023 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки от 01.07.2015 №662, в редакции от 08.06.2017), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.046.01.

Официальный оппонент
Доктор медицинских наук по специальности
3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),
доцент по специальности педиатрия,
ведущий научный сотрудник,
профессор образовательного центра
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Мелехина Елена Валериевна

Подпись д.м.н., Мелехиной Е.В. заверяю
Ученый секретарь
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора

кандидат медицинских наук

«20» 08 2024 г.

Никитина Т.С.

Полное наименование организации: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Сокращенное название: ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а.

Тел.: +7 (495) 974-96-46 e-mail: crie@pcr.ru