

ОТЗЫВ

официального оппонента о работе Бикбаевой Татьяны Викторовны на тему: «Характеристика иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и его значение в прогнозировании течения болезни», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Актуальность темы: Возбудитель инфекционного мононуклеоза –Эпштейна-Барр вирус (ВЭБ) , отличаясь лимфотропностью и внедряясь в клетки различных органов, в том числе и иммунокомпетентных, способен поражать практически все органы и системы организма человека, вызывая острую, латентную и хроническую формы инфекции. Наряду с В -лимфоцитами и эпителиоцитами назофарингеальной области, ВЭБ инфицирует Т-лимфоциты, натуральные киллеры (NK), макрофаги, нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы и 4 глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводами и практическими рекомендациями), а также указателя литературы, включающего 127 отечественных и 135 иностранных наименований. иллюстрирована 17 таблицами и 31 рисунком.

Цель исследования (разработка прогностических критериев затяжного течения ВЭБ-ИМ, а также изучение эффективности иммунокорректирующей терапии больных с ВЭБ-ИМ) полностью отражает название работы.

Четкие задачи, поставленные автором, решались путем углубленного клинико-anamnestического и комплексного лабораторного с включением вирусологических, иммунологических и иммунобиологических методов обследования 136 больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом, что было необходимо для диагностики инфекции и прогнозирования характера ее течения, а самое главное - для ее лечения. Циклическое течение было зарегистрировано у 111 больных, затяжное течение – у 25 пациентов. У этих больных было изучено содержание медиаторов иммунного ответа, что было осуществлено и у 60 здоровых доноров соответствующего возраста с целью уточнения пределов нормальных колебаний содержания изучавшихся цитокинов.

Проведена оценка эффективности иммунокорригирующей терапии у 58 пациентов (28-получили амиксин, 30 вошли в состав группы сравнения) с угрозой формирования затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза.

Для определения ДНК ВЭБ использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Ампли Сенс VZV-FL», а антител к капсидному, раннему и ядерному антигенам (VCA IgM, VCA IgG и EA IgG) ВЭБ - метод иммуноферментного анализа. Индикация содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ проводилось с использованием твердофазного иммуноферментного метода (производитель ООО «Протеиновый контур» г.Санкт-Петербург). Используемые методы исследования оказались достаточно информативными, что дало возможность решить поставленные задачи.

Для статистической обработки фактического материала использованы программы STATISTICA и «БИОСТАТ». Достоверность отличий результатов исследований, полученных у разных групп больных, установлена в соответствии с требованиями вариационной и аналитической статистики.

Научная новизна исследования и научных результатов.

Автором показано, что у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом имеет место повышение (по отношению к норме) содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ , независимо от гендерной принадлежности пациента и степени тяжести заболевания, что было расценено как адекватная реакция организма на инфекцию. Факторами, способствующими статистически значимому повышению содержания медиаторов иммунного ответа в связи с формированием более напряженного иммунного ответа, являются клинически активные формы болезни (лихорадка более 38 $^{\circ}$ C, экзантема, тозиллярный синдром). Установлено, что у больных с острой формой ВЭБ-инфекционного мононуклеоза возможно существование двух вариантов течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза: циклическое и затяжное.

При циклическом течении ВЭБ-ИМ статистически значимо чаще, чем у лиц с затяжным течением, в начале заболевания определялось сочетание различных клинических синдромов (лихорадка, экзантема, тонзиллярный синдром, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия в комбинации друг с другом) с последующей нормализацией клинико-лабораторных показателей и элиминацией вируса к 3-4 неделе болезни. По данным первичного обследования при циклическом течении болезни отмечено увеличение содержания ИЛ-1 β , ИНФ- γ в 2 и более раз по сравнению с контрольными показателями и снижение содержания этих цитокинов к 4-й неделе болезни, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и исчезновением

ДНК-ВЭБ, результаты индикации которой в крови было в это время отрицательным. Затяжное течение ВЭБ-ИМ проявлялось волнообразным течением болезни, когда в течение 6 месяцев после перенесенной первичной инфекции с длительной (более 14 дней) субфебрильной лихорадкой определялись рецидивы: клинико-лабораторные обострения и положительные результаты индикации ДНК-ВЭБ в крови. Было доказано, что у этих пациентов при первичном обследовании определялось незначительное нарастание показателей ИЛ-1 β , ИНФ- γ (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями и монотонно низкие показатели медиаторов иммунного ответа в течение всего периода наблюдения. На основании полученных данных были предложены прогностические критерии развития циклического или затяжного течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза, использование которых при диагностике заболевания позволит обеспечить проведение адекватной терапии, направленной на предупреждение формирования затяжного течения и хронизацию инфекции. Автору удалось доказать эффективность включения в терапию больных ВЭБ-ИМ с высоким риском формирования затяжного течения болезни иммуностимулятора амиксина. При этом имела место активизация функции иммунных клеток, подтверждаемая увеличением в 1,5-2 раза содержания циркулирующего ИНФ- α к 4-й неделе терапии, что способствовало более быстрой элиминации возбудителя и выздоровлению пациента.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования. Предложена возможность индивидуального подхода к выбору тактики ведения больного с острой первичной ВЭБ-инфекцией на основании использования предложенных автором прогностических критериев развития циклического или затяжного течения заболевания. Все научные положения, изложенные в диссертационной работе, выводы и рекомендации обоснованы, возражений не вызывают и логично вытекают из содержания работы. Решена актуальная задача по прогнозированию затяжного течения ВЭБ-инфекции. Предложенные прогностические критерии могут применяться в стационаре и в амбулаторной практике, что позволит снизить возможность развития затяжного течения инфекции и назначить комплексную терапию с включением иммунокорригирующих препаратов.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Основные положения научной работы используются в практике работы 2-й, 9-й и 23-й клинических инфекционных больниц г.Н.Новгорода, в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней ГОУ ВПО «Нижегородская медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, на курсах повышения квалификации врачей.

Результаты исследования неоднократно докладывались на городских и Всероссийских научно-практических конференциях, в том числе на международных конференциях «Актуальные проблемы инфекционных болезней» (Казань 2013 год), «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Нижний Новгород 2014 год), на семинарах по инфекционным болезням НижГМА МЗ РФ. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания работы и не вызывают возражений. Автореферат Т.В. Бикбаевой полностью соответствует содержанию работы. Можно отметить большой личный вклад в разработку данной научной темы.

В порядке дискуссии требуют уточнения вопросы:

1. Почему автор ограничился анализом значимости динамики содержания только таких цитокинов : ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- α и ИНФ- γ
2. Почему автор не изучила динамику содержания спонтанного и индуцированного ИНФ- α и ИНФ- γ

В целом можно сделать вывод, что диссертация Бикбаевой Татьяны Викторовны на тему: «Характеристика иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и ее значение в прогнозировании течения болезни», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Деворы Михайловны Собчак, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задача прогнозирования течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и использования разработанных прогностических критериев для комплексной терапии пациентов с риском развития затяжного течения инфекции путем включения иммунокорригирующих препаратов, что имеет важное значение для клиники инфекционных болезней.

Диссертация Бикбаевой Т.В. выполнена в Нижегородской государственной медицинской академии под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Собчак Д.М. По актуальности, объему исследований, методическому обеспечению и полученным результатам работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09. – инфекционные болезни.

Доктор медицинских наук,
профессор ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ



Л.В.Осидак

« 15 » 10. 2016

Людмила Викторовна

Подпись Л.В.Осидак заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ

ул. Профессора Попова, д.15/17, Санкт-Петербург, 197376

тел.: (812) 499-15-00



Т.Г.Лобова

« 15 » 10

Подпись Т.Г. Лобовой, Л.В. Осидак

заверяю.

Наименование



Приказов О.Ф.