

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой детских инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Эммы Мкртчичевны Симованьян на диссертацию Махмутова Равила Фаткулисламовича на тему: «Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника, патогенез, дифференциальная диагностика)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность темы диссертации

Диссертация посвящена одной из актуальных проблем педиатрии - совершенствованию диагностики, лечения, реабилитации первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболеваний, сопровождающихся лимфопролиферативным синдромом, занимающих значительную часть в структуре инфекционной патологии у детей (Маргошия Т.Ш., 2017). Актуальность изучения обусловлена серьезной медико-социальной значимостью, широким эпидемическим распространением в последние годы, многообразием клинических проявлений, возможностью развития длительной персистенции вируса, формированием вторичного иммунодефицитного состояния, вирусно-бактериальных осложнений, что обуславливает у отдельной кагорты детей отсутствие эффекта от проводимой терапии, неблагоприятные исходы заболевания (Егоров Н.Ю. с соавт., 2019).

Аналогичные закономерности наблюдаются в группе больных рекуррентными респираторными заболеваниями, особенно у детей раннего возраста (Квашина Л.В. с соавт., 2016; Yan V.E., 2017).

Особую актуальность в настоящее время приобретают биологические аспекты аденовирусной инфекции (АДВИ), обусловленные длительной латенцией в организме, частым поражением верхних дыхательных путей (до 24%), поражением лимфоидной ткани, возможностью возникновения эпидемических вспышек (Яцынина С.Б., 2015; Амосова И.В., 2017).

О приоритетности и значимости разработки диагностических программ, стратегии и тактики лечения, свидетельствуют данные, подтверждающие отчетливую тенденцию к росту заболеваемости с возможностью эпидемического подъема. По данным ВОЗ 90-98% взрослого населения имеют антитела к ВЭБ, среди детей 20-90% (Гасилина Е.С., 2015).

Процесс урбанизации в современном мире, касающийся многих аспектов, в том числе полипрагмазии, порой необоснованной антибиотикотерапии, отсутствие персонализированного назначения противовирусных препаратов с учетом этиологии заболевания, привели к возникновению «экологической ниши» с последующим ростом других более агрессивных микроорганизмов, в том числе герпесвирусов, респираторных вирусов, бактерий. Доказано, что SARS-Cov-2 является триггерным фактором, запускающим в организме человека механизм перехода ВЭБ от фазы латенции к литической репродукции, а пациенты с Covid-19 представляют группу риска по реактивации хронической ВЭБ-инфекции (Соломай Т.В. с соавт., 2021; Семененко Т.А. с соавт., 2021; Куликов М.М. с соавт., 2022). В связи с этим приобретают особую важность вопросы совершенствования клинико-лабораторной и дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся лимфопролиферативным синдромом.

Эпштейна-Барр вирус обладает иммуносупрессивным действием, способностью ускользать от иммунного ответа, что приводит к развитию вторичного ИДС, длительной персистенции, к формированию хронического, аутоиммунного, опухолевого процессов (Боровская Н.А., 2010; Хмелевская С.А., 2015).

Одной из причин пристального внимания к проблеме заболеваний, сопровождающихся лимфопролиферативным синдромом, является риск возникновения различных вирусно-бактериальных осложнений на ранних этапах инфекционного процесса, обуславливающих генерализацию, формирование микст-инфекций, полиорганной патологии, сепсиса, септического шока с летальными исходами.

Актуальность и значимость избранной проблемы обусловлена отсутствием информативных методов прогноза осложнений, что затрудняет своевременную диагностику, порой приводит к назначению неадекватной терапии, особенно у детей раннего возраста.

Дискуссионным является вопрос разработки и внедрения эффективных программ лечения, требуют совершенствования реабилитационные мероприятия, оптимизация диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

Несмотря на многочисленные исследования многие аспекты ЭБВИ, респираторных инфекций остаются недостаточно изученными, в частности в изучении патогенеза основных проявлений и их осложнений.

До настоящего времени не удалось установить единого информационного критерия выявления осложнений. Возникают трудности в реализации алгоритмов диагностики. В связи с этим возникла необходимость поиска других критериев, в частности подход комплексной оценки состояния здоровья пациентов, общего реактивного потенциала, иммунной реактивности организма, показателей цитокинового профиля в 3-х группах пациентов (первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ).

Таким образом, вышеизложенные данные подтверждают несомненную своевременность и актуальность исследований проведенных соискателем. Поиск критериев, позволяющих определить особенности течения заболеваний и их осложнений, разработка более эффективных лечебно-диагностических алгоритмов является актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

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

Автор ставит конкретную цель - совершенствование ранней диагностики, лечения первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ и их осложнений путем проведения клинико-лабораторного мониторинга и внедрения разработанных алгоритмов в остром периоде и стадии реабилитации для предупреждения

неблагоприятных исходов заболевания, повышения качества жизни пациентов и их семей.

Вытекающие из целевой установки задачи четко сформулированы, конкретны, логичны.

Диссертационная работа выполнена с использованием достаточного объема материала, полученного в ходе исследований проверенных на презентативных группах больных с применением современных методов, соблюдением этических принципов.

Автором проанализировано 336 больных в возрасте от одного года жизни до 18 лет. В первую группу вошли 93 человека с первичной формой ЭБВИ, во вторую - 167 больных РРЗ, в третью - 76 человек с АДВИ.

Для получения референтных показателей обследовано 90 здоровых детей I и IIА групп здоровья.

Для решения поставленных задач соискателем определены четкие клинические параметры дифференциальной диагностики (анамнез, возраст, симптоматика в динамике заболевания), лабораторные показатели (молекулярно-генетические, иммунологические, бактериологические), функциональные, лучевые методы.

С целью оценки эффективности противовирусной и иммуностропной терапии в комплексную программу лечения включен иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный). Детям с поражением печени при первичной форме ЭБВИ назначен синтетический низкомолекулярный индуктор эндогенного ИНФ (Тилорон). В катамнезе использовали синтетический низкомолекулярный индуктор эндогенного ИНФ по соответствующей схеме.

Следует отметить высокий методологический уровень работы, определяющий достоверность представленных в диссертации материалов.

Основные положения, практические рекомендации, выводы аргументированы, логичны, вытекают из результатов исследования, полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность результатов исследования определена достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп, применением принципов технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обработки результатов исследований.

Впервые за период с 2011 до 2019 гг. проведен мониторинг первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции, сопровождающихся лимфопролиферативным синдромом (ЛПС) с учетом возраста, этиологии заболевания, состояния преморбидного фона, осложнений, эффективности программ диагностики, лечения, реабилитации. Четко определены частота и структура заболеваний с ЛПС.

Впервые на современном методологическом уровне проведены клинико-лабораторные исследования, в том числе оценка состояния общего реактивного потенциала, иммунологической реактивности организма, показателей цитокинового статуса у детей при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, позволяющие расширить представления о ведущих механизмах формирования вирусно-бактериальных осложнений, неблагоприятных исходов заболевания.

Впервые обнаружены особенности нарушений общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), эндогенной интоксикации с использованием индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИИ) с учетом результатов исследования клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) ответов, цитокинового статуса (ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10) у детей при заболеваниях, протекающих с ЛПС.

Впервые автором выявлен перечень наиболее информативных критериев ранней диагностики заболеваний, сопровождающихся ЛПС. Так, снижение

лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) при ЭБВИ свидетельствует о развитии выраженной воспалительной реакции организма; снижение реактивного ответа нейтрофилов (РОН) - о компенсации процессов эндогенной интоксикации; снижение индекса резистентности организма (ИРО) - о развитии осложнений; снижение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) - об отсутствии осложнений; повышение ядерного индекса эндотоксикоза (ЯИЭ) определяет степень тяжести инфекционного процесса как тяжелое.

Впервые разработаны критерии прогнозирования риска развития осложнений на основании результатов исследования общего реактивного потенциала (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, РОН, ИРО, ИЛГ, ИЛСОЭ) с проведением ROC-анализа, выявившего наиболее значимые критерии - клеточно-фагоцитарный показатель (КФП), иммуно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП) с последующей разработкой прогностической шкалы и критериев степени риска.

Впервые установлены корреляционные связи между ранними клиническими, иммунологическими, и другими лабораторными маркерами осложненного течения заболевания, подтверждающие их диагностическую значимость.

Научно обосновано включение в алгоритм лечения осложненных форм заболеваний, сопровождающихся ЛПС, иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного ИНФ (Тилорон) на ранних и поздних этапах инфекционного процесса, что способствовало снижению заболеваемости, частоты развития осложнений, предупреждению формирования персистирующих, хронических форм.

Расширены представления о роли цитокинов в генезе инфекционно-воспалительного процесса при осложненных формах заболеваний, сопровождающихся ЛПС. Концентрация иммуно-регуляторных цитокинов (ИФН- α , ИФН- γ) снижена при параллельном увеличении содержания провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10, что

свидетельствует о генерализации воспалительного процесса при ЭБВИ, РРЗ по сравнению с локализованным воспалением у детей с АДВИ.

Доказана целесообразность диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий у всех детей с обязательным наблюдением и лечением не только педиатра, но и иммунолога, ЛОР-врача, гематолога, для предупреждения отдаленных последствий.

Теоретическая и практическая ценность работы.

Результаты исследования, положения, выводы и предложения, содержащиеся в работе, являются основой для совершенствования диагностики и лечения детей с первичной формой ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, сопровождающихся ЛПС, для лечения и диспансерного наблюдения за реконвалесцентами.

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и впервые предложенное решение актуальной научно-практической проблемы современной педиатрии - оптимизация ранней дифференциальной диагностики, уменьшение количества осложнений, длительности лечения вирусных заболеваний, протекающих с ЛПС (при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ).

Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение критерии раннего прогнозирования вирусно-бактериальных осложнений, неблагоприятного течения и исходов с учетом возраста, преморбидного фона, клинических особенностей в дебюте заболевания, выявления наиболее информативных показателей общего реактивного потенциала, индексов расширенной гемограммы, путем осуществления ROC-анализа.

Рекомендован комплекс методов УЗИ для выявления специфических признаков поражения лимфатических узлов: гомогенная внутренняя эхогенность с неизменной капсулой лимфоузла при ЭБВИ, подчелюстной лимфаденит с абсцедированием при РРЗ, снижение эхогенности при пролиферации лимфоидной ткани при АДВИ.

В ходе исследований разработано патогенетическое обоснование алгоритма корректирующей терапии с использованием иммуномодулирующего

препарата с противовирусным действием и синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного ИНФ при заболеваниях, сопровождающихся ЛПС у детей. Подтверждена терапевтическая эффективность, позволяющая снизить заболеваемость, частоту возникновения вирусно-бактериальных осложнений.

Научно обосновано назначение синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного ИНФ (Тилорон) при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции с поражением печени у детей, что подтверждено изданием методических рекомендаций с грифом МЗ ДНР «Опыт использования тилорона при вирусных заболеваниях с поражением печени у детей».

Научно обоснована программа обязательной реабилитационной терапии, диспансерного наблюдения детей, перенесших заболевания, сопровождающиеся ЛПС, в течение двух и более месяцев с обязательным наблюдением инфекциониста, иммунолога, оториноларинголога.

Результаты исследований и основные положения диссертации неоднократно доложены и обсуждены на конгрессах, международных и республиканских научно-практических конференциях и форумах.

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 23 статьи, в которых изложены основные результаты диссертации, в научных изданиях ДНР, РФ и других стран, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук, утверждённые приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Результаты диссертационной работы внедрены в работу учреждений здравоохранения ГБУ «Республиканская детская клиническая больница» г. Донецка, ГБУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка», ГБУ «Городская детская клиническая больница №2 г. Донецка», ГБУ «Городская детская клиническая больница №4 г. Донецка», амбулатории №5 ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи №7 г. Донецка». Также

используются в учебном процессе на кафедрах педиатрии №1, педиатрии №2, педиатрии №3, детских инфекционных болезней ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация Махмутова Р.Ф. изложена на русском языке на 364 страницах компьютерного набора (основной текст – 305 страниц), включает в себя введение, обзор литературы, методологию и методы исследования, 6 глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. В списке литературы приведено 509 источников, 329 – на кириллице и 180 – на латинице. Диссертационная работа иллюстрирована 53 рисунками; содержит 32 таблицы.

Во вступительной части диссертантом обоснована актуальность, степень разработанности научной темы, четко обозначены цель и задачи исследования, определены научная новизна, методы исследования, практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту, оценена степень достоверности представленных данных, указано, где проведена апробация и внедрены результаты исследований в практику и учебный процесс.

В главе 1 представлены исчерпывающие данные отечественных и зарубежных исследователей о современных клинико-патогенетических аспектах первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с ЛПС, у детей. Научный материал раздела изложен четко, последовательно, грамотно.

В главе 2 содержатся сведения о методологии проведения настоящего комплексного исследования. Совокупность использованных способов реализации обследования детей включала клинические, лабораторные, инструментальные, математические и статистические методы.

Дана клиническая характеристика 336 детей, имеющих лимфопролиферативный синдром и 90 здоровых детей, у которых на момент

исследования не было хронической соматической патологии и заболеваний с ЛПС. Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium 4 с использованием программных пакетов Excel XP и STATISTICA 6.0, с применением t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции (г Пирсона), непараметрического U-критерий Манна-Уитни.

В главе 3 на основании анализа клинического материала представлена ретроспективная оценка факторов течения беременности и родов как предикторов неблагоприятного развития инфекционно-воспалительного процесса. Проанализировано состояние здоровья детей в период новорожденности и их матерей. Оценено по шкале Апгар состояние 336 детей с учетом перенесенных инфекционных и неинфекционных заболеваний, возраста матерей, характера течения беременности, родов, наличия перинатальных и неонатальных факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на организм.

В главе 4 представлена клинико-патогенетическая характеристика заболеваний у детей, протекающих с ЛПС. Проведен статистический анализ общей реактивности, индексов эндогенной интоксикации, показателей иммунитета, клинических проявлений заболеваний. Разработаны критерии прогнозирования риска развития заболеваний, протекающих с ЛПС.

В главе 5 приведены результаты анализа цитокинового статуса у детей при заболеваниях, протекающих с ЛПС. Доказана эффективность противовирусной и иммуномодулирующей терапии при изучаемых заболеваниях.

В главе 6 представлена оценка эффективности использования синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного ИНФ у детей при Эпштейна-Барр вирусной инфекции с поражением печени.

В главе 7 приводятся клинические примеры.

В главе 8 отражены данные катарического наблюдения с разработкой алгоритма профилактики вероятных неблагоприятных вирусно-бактериальных осложнений и оценкой её эффективности при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с ЛПС, у детей.

В Заключении автор резюмирует и обсуждает результаты, полученные в ходе исследования.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации и полностью соответствуют цели и задачам выполненной работы.

Содержание автореферата соответствует основным положениям, изложенным в диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной диссертации практически нет. Следует обратить внимание на перегруженность некоторых разделов работы. В тексте диссертации имеются неудачные речевые обороты и опечатки. Однако указанные недочеты не снижают научно-практической ценности данного исследования.

Выбор темы, реализация основной цели, задач исследования позволяют говорить о высоком профессионализме диссертанта, отличающегося клиническим мышлением, высокими аналитическими способностями.

В целом диссертация является законченной научно-квалификационной работой, имеющей несомненную практическую ценность.

Данную работу можно оценить как фундаментальное исследование, позволяющее выделить некоторые механизмы развития первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, имеющие мультифакториальную природу.

Основным достоинством диссертационной работы является реальная перспектива дальнейшей разработки научно-обоснованной концепции патогенеза заболевания по результатам проведенных автором исследований с целью обнаружения информативных предикторов инфекционно-воспалительного процесса, что позволит интенсифицировать процессы ранней диагностики, лечения, катamnестического наблюдения в период ранней и поздней реконвалесценции, с целью профилактики риска наложения вирусных инфекций, в том числе Covid-19. Это обстоятельство, несомненно, внесет существенный вклад в дело ликвидации пандемии новой короновиральной инфекции.

Уважаемый Равил Фаткулисламович, позвольте в качестве дискуссии

здать следующие вопросы:

1. Каковы представления о патогенезе первичной формы ЭБВИ, РРЗ, АДВИ, и их осложнениях с учетом основных наиболее значимых механизмов изучаемых Вами?

2. Возможно ли определить наиболее информативные критерии для упрощения реализации алгоритма диагностики, лечения, реабилитации пациентов?

3. На каких этапах оказания медицинской помощи можно применять диагностические прогностически значимые критерии?


Заключение

Диссертационная работа Махмутова Равила Фаткулисламовича на тему «Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника, патогенез, дифференциальная диагностика)», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором получены новые, ранее не изученные, научно обоснованные результаты решающие актуальную для современной педиатрии проблему – уменьшение количества осложнений и длительности лечения вирусных заболеваний, протекающих с реактивным лимфопролиферативным синдромом, при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, у детей и оптимизации ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Проведенный анализ работы позволяет утверждать, что по своей актуальности, новизне, объему, методологическому обеспечению, научному и практическому значению представленная диссертационная работа на тему «Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника, патогенез,

дифференциальная диагностика)» соответствует требованиям п. 2.1 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, с изменениями, а ее автор Махмутов Равил Фаткулисламович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент,
заведующий кафедрой детских инфекционных болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия,
профессор

 Симваньян Э.М.

Даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных

 Эмма Мкртичевна Симваньян

Подпись д. м. н., профессора Симваньян Э.М. «заверяю»:
Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ

 Королева Л.Г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Российская Федерация, 180000, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29; телефон: +7(863)250-42-00, +7(863)250-40-65, тел/ф +7(863)201-43-90; электронная почта: okt@rostgmu.ru; сайт организации: <https://www.rostgmu.ru>