

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Махмутова Равила Фаткулисламовича
на тему: «Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и
заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника,
патогенез, дифференциальная диагностика)»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Махмутова Равила Фаткулисламовича посвящена актуальной и очень важной для практического здравоохранения проблеме педиатрии - вопросу оптимизации ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции и разработки патогенетически обоснованного алгоритма профилактики осложнений этих заболеваний.

Во всем мире инфицированы вирусом Эпштейна-Барр более 95% населения, преимущественно в высоких социально-экономических группах развитых стран, первично заражаясь в возрасте до 5 лет. Пик заболеваемости приходится на весну, спорадические случаи болезни встречаются в течение года. Типичным и ранним признаком Эпштейна-Барр вирусной инфекции является генерализованная лимфаденопатия. Чаще заболевание начинается с одновременного увеличения размеров разных групп лимфатических узлов без определенной последовательности, в сочетании с фоновым повышением температуры тела, выраженной интоксикацией, значительным увеличением носоглоточных миндалин и гепатолиенальным синдромом.

Эпштейна-Барр вирусная инфекция заслуживает особого внимания среди всех герпесвирусных инфекций - учитывая широкое распространение этого заболевания в детском возрасте и возможностью длительной персистенции вируса после клинического выздоровления, что может приводить к формированию иммунодефицитных состояний.

В настоящее время, согласно некоторым исследованиям,

распространенность рекуррентных респираторных заболеваний составляет до 50% в структуре детской заболеваемости. Болезни органов дыхания продолжают занимать 1-е место, особенно у детей раннего возраста (82%). Суммарный экономический ущерб от острой респираторной вирусной инфекции ежегодно составляет порядка 80% от всех инфекционных болезней, так как приблизительно 90% обращений за медицинской помощью в педиатрические амбулатории связано с острой респираторной вирусной инфекцией.

Клиническое значение аденовирусной инфекции определяется широким распространением. Её доля в структуре общей заболеваемости у детей составляет 1%, в инфекционной заболеваемости – 10%, значительный удельный вес в острой респираторной вирусной инфекции. Проявляется в виде катара верхних дыхательных путей (24%), поражений лимфоидной ткани, с возможностью возникновения эпидемических вспышек заболевания.

Поэтому за счет трудности ранней диагностики, несовершенства терапии, реабилитации и специфической профилактики этих заболеваний у детей следует ожидать увеличения риска развития вирусно-бактериальных осложнений.

В связи с вышеуказанным, целью диссертационной работы явилось уменьшение количества осложнений и длительности лечения детей с лимфопролиферативным синдромом путем оптимизации ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний, аденовирусной инфекции и разработка патогенетически обоснованного алгоритма профилактики осложнений этих заболеваний.

Диссертационную работу Махмутова Равила Фаткулисламовича, следует оценить как законченный научный труд.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Полученные автором теоретические и практические результаты

проведенного исследования позволяют сделать вывод о зрелости диссертанта как способного качественно анализировать изучаемые явления и оценивать полученные результаты исследования как решение проблемы заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Сформулированные задачи научной работы соответствуют достижению поставленной цели.

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, в том числе 27 статей, 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 кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, утверждённый приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики, методические рекомендации с грифом МЗ ДНР.

Материалы диссертационной работы были представлены, доложены и обсуждены на множестве международных и республиканских научно-практических конференциях, конгрессах и форумах.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения: ГБУ «Республиканская детская клиническая больница» г. Донецка, КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка», КУ «Городская детская клиническая больница №2 г. Донецка», КУ «Городская детская клиническая больница №4 г. Донецка», амбулатории №5 ГБУ «Центр первичной медико-санитарной помощи №7 г. Донецка», используются в учебном процессе на кафедрах педиатрии №1, педиатрии №2, педиатрии №3, детских инфекционных болезней ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборов, применением

принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Впервые на современном методологическом уровне проведена комплексная оценка состояния здоровья, общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма, показателей цитокинового статуса у детей при первичной форме Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции. Полученные данные позволят расширить представления о механизме развития вирусно–бактериального характера осложнений.

Впервые выявлены особенности нарушений общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), эндогенной интоксикации (индексов расширенной гемограммы (ЛИИ, ЛИИМ, РОН, ИРО, ИСЛК, ИЛГ, ИГ, ИЛСОЭ, ИК, ЯИЭ)), клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+), гуморального (IgA, IgM, IgG), цитокинового (ИФН– α , ИФН– γ , ИЛ–1 β , ИЛ–6 и ИЛ–10) звеньев иммунитета у детей при первичной форме Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом.

Впервые доказана значимость различных факторов при определении критериев ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей, а также для прогнозирования развития вирусно–бактериальных осложнений.

Впервые разработана система диагностических критериев (алгоритм) ранней дифференциальной диагностики первичной формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и

аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей.

Впервые доказана эффективность предложенного метода реабилитации с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

В диссертационной работе приведено теоретическое обоснование и впервые предложено решение актуальной научно-практической проблемы современной педиатрии – уменьшение количества осложнений и длительности лечения вирусных заболеваний, протекающих с реактивным лимфопролиферативным синдромом, при первичной форме ЭБВИ, РРЗ, АДВИ у детей и оптимизация ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Полученные результаты исследования расширяют представление о патогенезе пролонгации первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваний и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом, а также вирусно-бактериальных осложнений у детей.

Разработанные в ходе исследования патогенетически обоснованные алгоритмы коррекции ранней дифференцированной диагностики с использованием иммуномодулирующего препарата с противовирусным действием (ИФН- α -2 β человеческий рекомбинантный), синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (тилорон) на основных этапах развития болезни (острый период, ранней и поздней реконвалесценции) при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной

инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей. Подтвердили социальную и медицинскую эффективность, позволили снизить заболеваемость, уменьшить полипрагмазию, частоту формирования вирусно-бактериальных осложнений, что в целом улучшило качество жизни данной категории детей.

Научно обосновано назначение синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона (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».

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Использованные в диссертационной работе расчетные индексы расширенной гемограммы являются доступными для практикующего врача, позволяют в короткие сроки, не прибегая к сложным инвазивным методам исследования, оценить выраженность интоксикационного синдрома, характер воспалительного процесса. Для своевременного выявления риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей в практике врача-педиатра помогают, разработанные автором, модели прогнозирования с использованием ROC-анализа и построение ROC – кривых.

Предложенный автором алгоритм ранней дифференциальной диагностики и наблюдения этих заболеваний у детей позволяет оптимизировать раннюю дифференциальную диагностику и повысить эффективность реабилитационных мероприятий на основе установленных особенностей патогенетических механизмов для предупреждения риска

продолжения болезни, развития осложнений, рецидивов и неблагоприятных исходов, что очень важно для практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Структура и объём диссертации. Диссертация Махмутова Равила Фаткулисламовича 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 (6 из которых занимают 6 полных страниц); содержит 32 таблицы (9 из которых занимают 9 полных страниц).

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

В обзоре литературы представлены современные данные о проблеме первичной формы Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей, их клиника, диагностика, лечение, осложнения. Научный материал раздела изложен четко, последовательно и грамотно. Автором проработан большой объем отечественных и зарубежных литературных источников.

В главе методология и методы исследования обозначены дизайн и этапы исследования, описаны использованные методы исследования, дана клинико-эпидемиологическая характеристика 336 детей, имеющих

лимфопролиферативный синдром и 90 здоровых детей, у которых на момент исследования не было хронической соматической патологии и заболеваний с лимфопролиферативным синдромом, составивших контрольную группу.

Методологической основой реализации поставленной цели и решения задач стало проведение оценки состояния детей с помощью изучения естественной резистентности и иммунологической реактивности организма путем комплексного изучения показателей общего реактивного потенциала, клеточного и гуморального иммунитета, наличие и степень выраженности эндогенной интоксикации с помощью индексов расширенной гемограммы, тяжесть и глубина патологического процесса, цитокинового профиля, показателей пигментного обмена.

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 (r Пирсона), непараметрического U-критерий Манна-Уитни.

Глава 3 посвящена ретроспективной оценке неблагоприятных факторов течения беременности и родов как критериев внесения детей в группу риска по развитию инфекционно-воспалительных заболеваний.

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

В 5 главе приводится значимость цитокинового статуса у детей при заболеваниях, протекающих с лимфопролиферативным синдромом. Проведена оптимизация и оценка эффективности противовирусной и иммуностропной терапии у детей при первичной форме Эпштейна-Барр

вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, на основе показателей иммунного и цитокинового статуса.

В 6 главе приводится оценка эффективности использования синтетического низкомолекулярного индуктора эндогенного интерферона у детей при Эпштейна–Барр вирусной инфекции с поражением печени.

В 7 главе приводятся клинические примеры.

В главе «Катамнез» приводятся данные катамнестического наблюдения с разработкой алгоритма профилактики вероятных неблагоприятных вирусно–бактериальных осложнений, оценкой его эффективности при первичной форме Эпштейна–Барр вирусной инфекции, рекуррентных респираторных заболеваниях и аденовирусной инфекции, протекающих с лимфопролиферативным синдромом у детей.

В главе «Заключение» Махмутов Равил Фаткулисламович резюмирует результаты полученных исследований.

Выводы обоснованы, логично вытекают из диссертационного исследования выполненного на современном научно-практическом уровне.

Практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования и могут быть использованы в работе врачей–педиатров, врачей–детских хирургов, врачей–детских инфекционистов, а также в учебном процессе при подготовке специалистов на этапе вузовского и послевузовского образования.

Таким образом, диссертацию Махмутова Равила Фаткулисламовича на тему «Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника, патогенез, дифференциальная диагностика)» можно считать законченным исследовательским трудом.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний нет. В тексте встречаются единичные описки (грамматические ошибки), что не уменьшает значимости

выполненной работы.

В качестве дискуссии можно задать несколько вопросов:

1. Чем первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции отличается от инфекционного мононуклеоза?
2. С какой целью в исследовании отдельной группой выделена аденовирусная инфекция? Ее можно отнести к группе детей с рекуррентными респираторными заболеваниями?
3. УЗИ печени проводилось всем пациентам?

Заключение

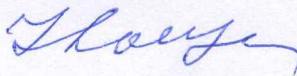
Диссертационная работа Махмутова Равила Фаткулисламовича на тему «Первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции и заболевания, имеющие лимфопролиферативный синдром (клиника, патогенез, дифференциальная диагностика)», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком методическом уровне и решающим 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 оптимизацию ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Замечаний по его оформлению нет.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Махмутова Равила Фаткулисламовича полностью соответствует специальности 14.01.08 – педиатрия и отвечает требованиям, установленным п. 2.1 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

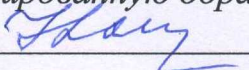
Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, с изменениями, а ее автор, Махмутов Равил Фаткулисламович, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия.

Официальный оппонент,
заведующая кафедрой педиатрии
с курсом детских инфекционных болезней
Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»,
доктор медицинских наук
по специальности 14.01.10 – педиатрия,
профессор



Н.В. Лагунова

Даю согласие на автоматизированную обработку персональных данных



Наталья Владимировна Лагунова

Подпись д. м. н., профессора Лагуновой Н. В. «заверяю»
Директор Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
доктор медицинских наук, профессор



Е.С. Крутиков

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО
«КФУ им. В.И. Вернадского» адрес: Российская Федерация, Республика
Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7; телефон: +7(3652) 554-
91; электронная почта: office@ma.cfuv.ru; сайт организации: www.ma.cfuv.ru