

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Кокорева Светланы Петровны о диссертационной работе Натальи Алексеевны Суздальцевой «Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов», представленной в диссертационный совет 21.2.004.03 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.22.- инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Все герпесвирусные инфекции, активно изучаемые в последние годы, и особенно состояния, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), признаются актуальной медико-социальной проблемой вследствие их широкого распространения в человеческой популяции, пожизненного сохранения в организме и установленной роли в реализации целого спектра патологических состояний. На сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в ряде случаев ВЭБ играет ключевую этиологическую роль в развитии инфекционных заболеваний или выступает как триггер иммунопатологических состояний и даже онкологических заболеваний. По нашим данным почти 80% дошкольников, посещающих детские коллективы, инфицированы вирусом Эпштейна-Барр, однако дальнейшая реализация инфекционного процесса может проходить по самым разным сценариям от бессимптомных форм, приравненных к здоровому носительству, до фатальных проявлений болезни. Особое место занимают состояния, при которых отмечается частая реактивация инфекции, связанная с механизмами ускользания вируса от иммунного ответа хозяина. Использование современных высокоинформативных иммунологических, вирусологических, молекулярно-генетических методов обследования в клинической практике позволило установить не только широкую распространенность ВЭБ-инфекции, но и определить роль вируса в развитии заболеваний, в том числе иммунопатологии.

Диссертационная работа Н.А. Суздальцевой посвящена изучению роли ВЭБ у взрослых пациентов в развитии хронической неаллергической эозинофильной респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Данная патология является трудно диагностируемой, до конца остаются неизученными причины ее формирования. Учитывая факт способности ВЭБ влиять на метаболизм арахидоновой кислоты подобно нестероидным противовоспалительным средствам и вызвать формирование эозинофильного воспаления в дыхательных путях, работа Н.А. Суздальцевой

представляет интерес для расширения представлений о спектре ВЭБ-ассоциированных заболеваний и подходах к их диагностике и терапии.

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

Поставленная диссертантом цель и задачи полностью соответствуют теме научного исследования. Методология, достоверность результатов работы, обоснованность выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном количестве клинического материала, применением адекватных современных методов диагностики и статистического анализа. Работа выполнена в формате открытого исследования с использованием клинических, лабораторных, статистических методов.

В работе представлены результаты комплексного клиничко-лабораторного обследования 230 взрослых пациентов с признаками инфицирования ВЭБ и данные иммуногистохимического анализа 30 полипов носа. Проводилось клиническое обследование пациентов, анализ данных амбулаторных карт. В работе использованы новейшие и информативные методы исследования вирус-специфического гуморального иммунного ответа, позволяющие детализировать фазу инфекционного процесса. Объем выполненных исследований и использованные стандартные статистические методы достаточны для получения статистически значимых результатов работы, что обосновывает достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации закономерно вытекают из представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам в соответствии с требованиями к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Научная новизна работы

В диссертационном исследовании Н.А. Суздальцевой на основе углубленного сравнительного изучения клиничко-лабораторных данных получены новые данные, позволившие автору сформулировать новое представление о неаллергической эозинофильной патологии дыхательных путей, ассоциированных с непереносимостью НПВП, как респираторной форме хронической ВЭБ-инфекции.

С помощью метода иммуноблот выявлены особенности реагирования иммунной системы на разные белки вируса Эпштейна-Барр при НПВП-индуцированной и атопической патологии с учетом фенотипа заболеваний (риносинусит, бронхиальная астма). Получены данные по участию отдельных фенотипических разновидностей лимфоцитов, в том числе CD4+25+-клеток, в патогенезе хронической ВЭБ-инфекции, ассоциированной с НПВП-непереносимостью. Впервые с помощью метода

иммуногистохимии получены данные по экспрессии белков ВЭБ, в частности LMP, PE2, EBV3 и белков CD20 и CD13 в клетках полипов носа у пациентов с НПВП-гиперчувствительностью.

Количество оцениваемых показателей достаточно для проведения полноценного анализа и формулировки выводов. Высказанная автором гипотеза заслуживает внимания и обуславливает необходимость проведения дальнейших вирусологических и иммунологических исследований.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Результаты проведенных клинико-лабораторных исследований показывают взаимосвязь ВЭБ-инфекции и гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным средствам, открывая новые направления научного поиска.

Установленные Н.А. Суздальцевой особенности реагирования иммунной системы на ВЭБ могут быть использованы для совершенствования диагностики и НПВП-ассоциированной респираторной патологии. Полученные новые данные об экспрессии белков ВЭБ в клетках полипов носа у пациентов с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам дополняют существующее представление о полипозе носа и дают возможность разработать новые методы диагностики и консервативной этиотропной терапии указанной патологии. На результаты диссертационного исследования получено Свидетельство № 215 на объект интеллектуальной собственности «Бронхиальная астма и полипозный риносинусит, ассоциированные с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, являются респираторной формой хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр».

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность специализированного центра «Лечебно-диагностический центр Иммунологии и Аллергологии» города Самара и кафедры инфекционных болезней СамГМУ.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследований по работе доложены на многочисленных научных конференциях и конгрессах. По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ.

Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Текст содержит 12 таблиц и 23 рисунков. Список литературы включает 244 источника, из которых 95 отечественных и 149 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность темы научной работы, сформулированы цели и задачи, указана научная новизна и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (обзор литературы) содержит результаты научных исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам эпидемиологии, диагностики ВЭБ-инфекции и хронической респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Обзор литературы написан грамотно, содержит небольшое количество опечаток, стилистических и синтаксических ошибок.

В главе 2 представлен дизайн исследования. Приведена характеристика групп обследованных пациентов, критерии включения и исключения в исследуемую группу. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам. Описаны использованные в работе современные методов исследования: клинические, лабораторные, статистические. В работе отдано предпочтение изучению серологических маркеров активации инфекции без учета наличия и количества ДНК возбудителя в различных средах, являющихся ключевыми показателями в принятии решения о проведении лечебных мероприятий. Однако для решения поставленных в работе задач достаточно понимания активации по серологическим результатам обследования. Хочется особо отметить выбранные автором новые, современные, высокоинформативные методы обследования. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

В главе 3 приведены результаты анализа клинического обследования пациентов сравниваемых групп. Клинические признаки поражения дыхательных путей и ВЭБ-инфекции выявлены автором у всех пациентов с гиперчувствительностью к нестероидным противовоспалительным средствам. Приведен анализ данных амбулаторных карт больных.

В главе 4 отражена иммунологическая характеристика изучаемой патологии. Проведена оценка спектра и уровня антител классов IgG и IgM к отдельным белкам ВЭБ, а также данные анализа профиля антител и жизненного цикла вируса. Автором установлены особенности гуморального вирус-специфического иммунного ответа и состояния клеточного звена иммунной системы при ВЭБ-инфекции в сочетании с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Установлены

характерные для изучаемой патологии паттерны исследуемых вирус-специфических антител, а также особенности фенотипа лимфоцитов.

Глава 5 содержит данные сравнительных иммунологических исследований, проведенных в подгруппах пациентов с разными клиническими вариантами заболевания. Проведенное исследование впервые показало схожесть иммунного реагирования на ВЭБ при бронхиальной астме и риносинусите, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами, и различия в состоянии иммунной системы при атопической и неаллергической бронхиальной астме.

В главе 6 приводятся данные иммуногистохимического анализа полипов носа, полученных в процессе полипотомии у 30 пациентов с НПВП-гиперчувствительностью. В большинстве исследованных полипов выявлены основные белки ВЭБ (LMP1, PE2-ядерный антиген 2, EBV-3), а также CD-маркеры лимфоцитов (CD13, CD20).

В заключении обобщены основные результаты научного исследования, подведены его итоги, отражающие достижение цели и решение задач. Приведена гипотеза о хронической эозинофильной патологии дыхательных путей, ассоциированной с непереносимостью к нестероидным противовоспалительным препаратам.

В результате проведенной работы автор сформулировал 5 выводов, соответствующих цели и задачам исследования, а также 4 практических рекомендации, имеющих четкую практическую направленность.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. Диссертация написана грамотно, научным языком. Оформление работы соответствует нормативным и регламентирующим документам. Небольшое количество опечаток, пунктуационных ошибок не снижают ценности диссертационного исследования. Возникающие единичные вопросы имеют дискуссионный характер.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет. Хочется отметить глубину проведенного автором анализа литературных источников и высокий уровень методического обеспечения исследования. В работе имеются единичные опечатки и стилистические неточности, не повлиявшие на достоинство работы. При изучении работы, в плане дискуссии возникли вопросы, не влияющие на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. Как Вы считаете, установленные клинические и лабораторные маркеры активной хронической ВЭБ-инфекции у пациентов с тяжелой респираторной патологией являются триггером развития данной патологии или результатом иммунологических нарушений, вызванных основным заболеванием и приводящих к активизации инфекции?

2. Используете ли Вы в своей практике противовирусные или иммуномодулирующие препараты в лечении пациентов с серологическими маркерами активной герпесвирусной инфекции?

Заключение

Диссертация Суздальцевой Натальи Алексеевны на тему: «Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена задача по улучшению диагностики хронической неаллергической эозинофильной респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью НПВП и ВЭБ-инфекцией.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа Н.А. Суздальцевой полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней ВАК РФ» от 24.09.13 №842 (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности : 3.1.22 - Инфекционные болезни.

На обработку и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных согласна.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Кокорева С.П.

10.04.2023

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.
Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;
Тел:(473) 253-00-05
E-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись Кокоревой С.П.
«УДОСТОВЕРЯЮ»

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Скорынин С.И.

Адрес организации: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Телефон: 8 (473) 253-00-05
Адрес электронной почты : mail@vrngmu.ru., Сайт организации: http://vrngmu.ru