

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Д.А. Солдатова «Клинико-иммунологические особенности и оптимизация терапии больных хроническим описторхозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22 Инфекционные болезни.

Актуальность темы исследования

Описторхоз и ряд других биогельминтозов наносят значительный ущерб здоровью населения. Течение болезни при данных нозологиях нередко сопровождается хронизацией процесса и необратимыми осложнениями, приводящими к инвалидности, а в ряде случаев заканчивается летальными исходами. В структуре биогельминтозов в 2022 году на долю описторхоза приходилось 81 %. В 2022 г. зарегистрировано 11 520 случаев описторхоза, заболеваемость составила 7,9 на 100 тыс. населения [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году»]. В патогенезе описторхоза выделяют две фазы: раннюю, или острую, фазу и позднюю, или хроническую. Длительность персистенции описторхисов у человека обусловлена характером взаимодействия возбудителя и иммунной системы макроорганизма. Однако механизмы функционирования иммунной системы в условиях длительной персистенции паразитарных антигенов во внутренней среде организма и формирования иммунодефицитного состояния при описторхозной инвазии изучены недостаточно [Озерецковская Н.Н., 2000; Степанова Т.Ф., 2002; Jing H., 2014]. Поэтому ответы на сложные вопросы, остающиеся нерешенными при изучении хронического описторхоза, можно найти только при глубоком изучении иммунопатогенеза болезни, взаимного влияния факторов врожденного и адаптивного иммунитета, оценки баланса цитокиновой регуляции.

Не менее важной социальной и медицинской проблемой является поиск эффективных методов лечения описторхоза, лекарственных форм, использование которых позволили бы справиться с данным заболеванием и предотвратить развитие различных осложнений.

Длительное (около четырех десятилетий) широкомасштабное применение для лечения описторхоза антигельминтного препарата празиквантела показало не только его высокую противопаразитарную эффективность, особенно на ранних стадиях описторхозной инвазии, но и возможность развития неблагоприятных последствий (в случаях хронической инвазии), прежде всего иммунопатологического характера [Новицкий В.В., Ильинских Е.Н. 2005].

Исходя из вышеизложенного, стремление Д.А. Солдатова определить особенности иммунновоспалительного ответа, уточнить адаптивно-компенсаторные иммунные реакции и оценить клинико-лабораторную эффективность альбендазола при описторхозной инвазии представляет научный и практический интерес, так как может способствовать оптимизации ведения пациентов с описторхозом с целью улучшения их клинического состояния, качества жизни, прогноза, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

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

Положения, выносимые автором на защиту, обоснованы достаточным количеством наблюдений, репрезентативностью подобранных групп, современными методами исследования, качественной статистической обработкой материала и квалифицированной трактовкой полученных данных. Всё это подтверждает высокую степень обоснованности научных положений. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, логически вытекают из содержания работы, соответствуют поставленной цели и задачам.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов обеспечивалась необходимым объёмом наблюдений, применением клинико-лабораторных и статистических методов анализа, адекватных поставленным задачам, а также использование в качестве теоретической и методологической базы диссертации фундаментальных исследований отечественных и зарубежных авторов по клинике и иммунологии описторхозной инвазии. В диссертационной работе использован системный подход, основанный на доказательной базе, применяемой в медицине. План

выполнения этапов работ согласуется с целями и задачами данного исследования. Всё это свидетельствует о хорошем методическом уровне работы, что позволяет считать научные положения, выводы и практические рекомендации, несомненно, достоверными.

Основные результаты диссертационной работы

В исследование вошли 275 пациентов с хроническим описторхозом, рандомизированных на три группы с учётом длительности инвазии. В этих группах оценивалась клинико-эпидемиологическая и лабораторно-инструментальная характеристика, включающая биохимический, иммуноферментный анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ), фиброгастродуоденоскопию (ФГС) и иммунологическое исследования. У отобранных в данное исследование больных лабораторно подтверждено наличие хронического описторхоза обнаружением яиц в кале методом Като-Миури и/или в дуоденальном содержимом. Контрольную группу, сформированную методом случайной выборки, составили 20 соматически здоровых человек.

Выделены клинические особенности инфекционного процесса при хроническом описторхозе, обусловленные длительностью инвазии. Установлено, что отличительной особенностью инвазии до 1 года являлось преобладание субклинической формы, аллергического кожного синдрома, изжоги, а также снижение аппетита и дефицит массы тела. Инвазия от 1 года до 5 лет характеризовалась возникновением сыпи по типу нейродермита, а также клиники со стороны желчевыводящей системы и печени, проявляющейся тяжестью в правом подреберье. В клинической симптоматике у больных с давностью заболевания более 5 лет продолжительно протекали рецидивы холангиохолецистита и аллергического дерматита.

Результаты диссертационной работы обладают несомненной научной новизной. Солдатовым Д.А. впервые показаны особенности иммунного ответа при хроническом описторхозе в зависимости от давности заболевания. У больных с длительностью инвазии до 1 года регистрируются лимфоцитоз, отмечено протективное действие Ig M и ЦИК, снижение числа CD 3+-лимфоцитов, а также увеличение бактерицидной активности лейкоцитов. У пациентов с продолжительностью инвазии от 1 года до 5 лет иммунная

реактивность характеризовалась моноцитозом, повышением концентрации Ig M, Ig G и ЦИК, снижением Т-цитотоксических лимфоцитов и кислородзависимого киллинга, а также увеличением натуральных киллеров и поглотительной активности моноцитов. При инвазии более 5 лет отмечалась гиперчувствительность организма в виде эозинофилии.

Автором выявлено, что при хронической описторхозной инвазии наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-2 и ФНО- α , а также активация механизмов неспецифической защиты с одновременной стимуляцией антител на фоне низких показателей CD8-лимфоцитов. Показана интегративная роль фактора роста эндотелия сосудов в формировании реакций адаптивного и врожденного иммунитета и его влияние на клиническое течение болезни.

Диссертантом представлены доказательства иммуотропного действия альбендазола в раннем периоде хронического описторхоза, характеризующиеся стандартизацией показателей гемограммы, уровней Ig M и Ig G, тенденцией к снижению концентрации циркулирующих иммунных комплексов, стимулирующим эффектом на Т-хелперы и Т-цитотоксические лимфоциты, а также стабилизацией фагоцитарного звена иммунитета.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные доказательства Солдатов Д.А. о характере иммунных расстройств у больных с хронической описторхозной инвазией позволяют выбирать оптимальную терапевтическую тактику и организовывать индивидуальный план мероприятий по предупреждению развития осложнений в зависимости от продолжительности инвазии. Одновременно обоснованно подходить к фармако-экономической прагматизации назначения альбендазола (саноксала) в качестве альтернативного противопаразитарного средства у людей с хроническим описторхозом как на амбулаторном, так и стационарном этапах.

Результаты диссертационной работы внедрены в деятельность ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург, ГАУЗ СО «ГИБ» г. Нижний Тагил, а также в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ.

Содержание диссертации, её завершённость и оформление

Диссертация выполнена по традиционной схеме, изложена на 128 страницах, состоит из введения, 4 глав собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 29 рисунками. Список литературы включает 113 отечественных и 86 зарубежных источников.

Во введении дано обоснование актуальности темы, указаны цель и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, отражена апробация работы и её реализация в практической медицине.

В первой главе представлен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы, что свидетельствует о достаточной информированности автора о современном состоянии вопроса. Изложены имеющиеся в литературе современные взгляды на основные клинические, диагностические, лечебные, иммунологические аспекты, а также иммунопатогенетическое влияние фактора роста эндотелия сосудов на формирование холангиокарциномы при хроническом описторхозе.

Во второй главе дана общая характеристика больных, методов исследования и дизайн исследования. В работе были использованы клинические, иммунологические и инструментальные данные 275 больных, рандомизированных по длительности инвазии.

В третьей главе подробно представлены результаты эпидемиологической характеристики: выявлено, что наиболее часто пациенты с инвазией более пяти лет употребляли рыбу, привезённую из Тюменской области и ХМАО (14,2 %). К тому же, диссертантом показано, что вне зависимости от продолжительности инвазии хронический описторхоз характеризовался полиморфизмом клинических проявлений в виде поражения гепатобилиарной системы, ЖКТ, поджелудочной железы. Также данная глава даёт обоснование ИФА, биохимического анализа крови, ФГДС и УЗИ у больных в зависимости от длительности инвазии.

В четвёртой главе представлены иммунопатологические особенности хронического воспаления при описторхозе. В этой главе Солдатов Д.А. исследует фагоцитарное, клеточное и гуморальное звенья иммунитета у

больных хроническим описторхозом в зависимости от продолжительности инвазии. Вместе с тем, автором подробно освещена функциональная характеристика цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ , фактор роста эндотелия сосудов) при хроническом описторхозе.

В пятой главе автором показано, что использование альбендазола обеспечивает формирование полноценного фагоцитарного и клеточно-опосредованного ответа на антигенное воздействие, приводящее к нормализации иммунной картины у пациентов с хронической формой описторхоза.

В заключении диссертации обобщены полученные результаты, проведены параллели с данными литературы.

Выводы полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

Практические рекомендации имеют научное обоснование и согласовываются с результатами проведённых исследований.

Результаты диссертационной работы неоднократно докладывались на конгрессах и научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 9 в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Солдатов Д.А. нет. Есть несущественные недочёты в оформлении и стилистические погрешности, которые не влияют на положительную оценку работы. Но в рамках научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Какой классификацией описторхоза Вы пользовались в своей работе?
2. Чем чревато развитие иммунологической толерантности при хроническом описторхозе?

Диссертация представляет собой законченную работу. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертация Солдатов Дмитрия Анатольевича «Клинико-иммунологические особенности и оптимизация терапии больных хроническим описторхозом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 - Инфекционные болезни, является завершённой квалификационной научной работой, в

которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для инфекционных болезней, в частности углублённое изучение иммунопатогенеза хронического описторхоза в зависимости от длительности инвазии и совершенствование противопаразитарной терапии, что имеет важное значение для современной медицинской науки и практики.

По методическому уровню, объёму и методам исследования диссертация Солдатова Д.А. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

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

Официальный оппонент:
профессор кафедры инфекционных болезней
с курсом эпидемиологии и фтизиатрии
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы» Министерства
образования и науки Российской Федерации
доктор медицинских наук
3.1.22 (14.01.10) Инфекционные болезни,
профессор, заслуженный врач РФ

Токмалаев Анатолий Карпович

Подпись д.м.н., профессора А.К. Токмалаева
Ученый секретарь ученого совета по медицинским наукам
ФГАОУ ВО РУДН

Завещаю
Г.И. Максимова

Т.В. Максимова

26.04. 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства образования и науки Российской Федерации, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, <http://med.rudn.ru>
Тел.: 890313712916, электронная почта: tokmalaev_ak@rudn.university