

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
Крихели Наталья Ильинична

2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-
практической значимости диссертации Солдатова Дмитрия Анатольевича на
тему: «Клинико-иммунологические особенности и оптимизация терапии
больных хроническим описторхозом», представленной на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.22. – Инфекционные болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность диссертационной работы Солдатова Дмитрия Анатольевича не вызывает сомнений. В настоящее время проблема описторхоза остается значимой для различных регионов Российской Федерации и связана с высокой заболеваемостью данной патологией в эндемичных регионах, а также существенными финансовыми затратами на диагностику, лечение и мониторинг в популяции. Вместе с тем, несмотря на достаточное количество исследований, посвященных изучению патогенеза, физиологических механизмов функционирования иммунной системы в условиях хронической инвазии, дискуссионными остаются вопросы, является ли иммунологическая перестройка при описторхозной инвазии фактором защиты и основным патогенетическим механизмом заболевания, определяющим особенности его течения? Малоизученными остаются вопросы о влиянии антигенов *Opisthorchis felinus* на иммунореактивность в зависимости от давности инвазии. Известно, что межклеточные и межмолекулярные взаимодействия при формировании противопаразитарного иммунитета играют значительную роль. Такие взаимодействия

осуществляются, как правило, с помощью гуморальных сигнальных молекул – цитокинов. Остаётся открытым вопрос об участии таких цитокинов как ФНО- α (фактор некроза опухоли-альфа), ИФН- γ (интерферон-гамма), ИЛ-2 (интерлейкин-2), ИЛ-4 (интерлейкин-4) и ФРЭС (фактор роста эндотелия сосудов) в регуляции развития и поведения клеток-эффекторов иммунной системы, в поддержании гомеостаза, в управлении гиперчувствительностью и воспалительными процессами, а также в развитии иммунопатологического повреждения тканей и органов. Наряду с этим, в лечении описторхозной инвазии необходим междисциплинарный подход с использованием современных эффективных антипаразитарных средств. Несомненный практический и научный интерес представляет анализ эффективности использования альбендазола при описторхозной инвазии, что может улучшить качество жизни и дальнейшей реабилитации пациентов.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Тема диссертационной работы Солдатов Дмитрия Анатольевича «Клинико-иммунологические особенности и оптимизация терапии больных хроническим описторхозом» утверждена Ученым Советом медико-профилактического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 10.11.2016 г., протокол № 9. Номер государственной регистрации ВНИИЦ № АААА-А17-117030310006-2 от 03.03.2017 г.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Солдатов Дмитрия Анатольевича является законченным научным исследованием с высокой степенью новизны. Автором получены новые данные, касающиеся особенностей иммунологической реактивности при хроническом описторхозе в зависимости от продолжительности инвазии. Впервые представлены результаты исследования, свидетельствующие о диагностической значимости ФРЭС как маркера хронического воспаления, играющего роль в течении и прогрессировании описторхоза у пациентов с различной давностью инвазии. Новыми являются данные, свидетельствующие о наличии патогенетической связи между иммунологическими сдвигами и тяжестью клинических проявлений. Полученные диссертантом результаты доказывают, что активация гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета на фоне низких показателей Т-цитотоксических лимфоцитов и дисрегуляция

провоспалительных (ИЛ-2, ФНО- α) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов, могут являться определяющими факторами в развитии хронического повреждения тканей и органов у пациентов с описторхозной инвазией. Выявлен синергизм между уровнем концентрации ФРЭС и содержанием ИЛ-2, который может указывать на возможное формирование клеточного иммунитета, в частности его провоспалительного звена.

Доказано, что проведение дегельминтизации препаратом альбендазол достигает максимального терапевтического эффекта в сравнении с празиквантелом, а также способствует нормализации показателей иммунного статуса, что, несомненно, важно и перспективно его внедрение в клиническую практику у пациентов с хроническим описторхозом.

В работе Д. А. Солдатова использованы современные и адекватные методы исследования, которые позволили достичь поставленной цели и решить соответствующие задачи. Достаточный объём клинических наблюдений, детальный анализ полученных результатов, корректная статистическая обработка материала с использованием современных методов математического анализа позволили подтвердить научную достоверность выдвинутых положений и выводов диссертации.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научная и практическая значимость полученных результатов: данные исследования позволяют расширить представления об особенностях цитокинового профиля, иммунного статуса, а также диагностической значимости ФРЭС в иммунопатогенезе хронического воспаления. Знание особенностей иммунного ответа при хроническом описторхозе способствует своевременной и адекватной оценке течения инвазии и риска развития осложнений, что влияет на выбор корректной тактики ведения этих пациентов, включая подбор антигельминтного препарата и мероприятия диспансерного наблюдения.

Очевидную практическую ценность представляет обоснование клинической и иммуномодулирующей целесообразности назначения альбендазола (саноксала) в лечении больных хронической описторхозной инвазии в амбулаторно-поликлинических условиях.

Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации

Работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне с использованием достаточного количества наблюдений (275 человек). Используются современные лабораторные методы диагностики, лечения и

способы математической обработки результатов, позволившие получить достоверные научные данные, которые легли в основу изложенных положений, выводов и практических рекомендаций. Результаты исследований оценивались с помощью общепринятых методов статистического анализа в соответствии с решаемыми задачами, в том числе стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Office» и «Statistica 7.0 (StatSoft Inc.)».

Личный вклад автора

Автор лично провёл анализ данных отечественных и зарубежных источников литературы, сформулировал цель и задачи диссертационной работы, провёл тщательный отбор пациентов в группы исследования и их клинико-лабораторное обследование, проанализировал и обобщил полученные результаты с определением их научной и клинической значимости, сформулировал научные выводы, изложил практические рекомендации, оформил и апробировал работу. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии его на всех этапах исследования: от ведения пациентов, постановки задач, их практической и клинико-лабораторной реализации до обсуждения результатов в научных публикациях, докладах и внедрения в практику.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведённых в диссертационной работе

Результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в работе врачей-инфекционистов, врачей общей практики, участковых терапевтов, при составлении индивидуальных планов диагностических, профилактических, лечебно-оздоровительных мероприятий для лиц, страдающих описторхозом. В том числе, представленные данные могут быть использованы и на этапах последипломного образования факультетов усовершенствования врачей – инфекционистов, при обучении ординаторов и студентов медицинских вузов.

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.

Оценка содержания и оформления диссертации

В данном диссертационном исследовании автором отражено понимание актуальности и сложности рассматриваемой темы и в тоже время

поставлено грамотное решение поставленных задач, которое изложено на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающий 199 источников, из них 113 отечественных и 86 зарубежных авторов, содержит 20 таблиц и 29 рисунков.

В разделе «Введение» Солдатовым Д.А. показана актуальность темы исследования и степень ее разработанности, цель и задачи обозначены чётко, соответствуют поставленной цели. Обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, указаны этапы апробации исследования. Результаты научной работы аргументированы.

В главе 1 представлен литературный обзор, состоящий из нескольких подразделов, в которых структурированы и полно отражены современные знания об эпидемиологии, клинической картине описторхозной инвазии, возможности лабораторной диагностики, иммунологических аспектах описторхозной инвазии, роли фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе трематодозов, представлены современные варианты лечения. В тоже время в каждом подразделе сделан акцент на спорные, нерешенные и малоизученные вопросы, обосновывая цель и задачи исследования.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, критерии отбора больных и формирование групп исследования, уделено внимание всем использованным методам исследования. В научную работу включены данные 275 пациентов с хроническим описторхозом в возрасте от 18 до 66 лет. Методы исследования, использованные в работе, являются современными и полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В третьей главе автор приводит характеристику клинического материала, анализируя когорту пациентов с хроническим описторхозом. Этот этап направлен на решение первой задачи исследования и наглядно демонстрирует, что данная патология протекает с органными поражениями в виде холангиохолецистита, холангиогепатита, панкреатита и длительность инвазии сопровождается частыми и продолжительными рецидивами аллергического кожного синдрома, эозинофилией и дислипидемией. Данная глава даёт обоснование клиническим синдромам и органным поражениям, а также особенности лабораторных и инструментальных методов диагностики у больных с описторхозом в зависимости от давности заболевания.

В четвёртой главе исследуются иммунологические аспекты хронического описторхоза. Автор представляет анализ иммунного ответа организма при заболевании и обсуждает его роль в развитии и прогрессии заболевания, подробно выделяя иммунологические профили хронического воспалительного процесса в зависимости от продолжительности заболевания. На основании выявленного дисбаланса цитокинового спектра установлен принципиально новый аспект, заключающийся в дезорганизации защитных и восстановительных процессов иммунного ответа в условиях длительной описторхозной инвазии, о чём свидетельствует провоспалительный тип цитокиновой регуляции с активацией механизмов неспецифической защиты, показано, что фактор роста эндотелия сосудов участвует как фактор активации фагоцитов.

В пятой главе предпринята попытка оценки клинико-лабораторной и иммунологической эффективности применения альбендазола у больных при хроническом описторхозе. В данной главе автором проанализированы терапевтическая эффективность альбендазола (саноксала), а также действие на иммунный статус у больных хроническим описторхозом с низкой интенсивностью инвазии в раннем периоде заболевания.

В главе «Заключение», посвящённой обсуждению полученных результатов, проведён анализ материалов выполненной работы с цитированием опубликованных научных работ.

В заключении логично подведён итог исследования. Автор обобщает полученные результаты и делает выводы, которые соответствуют поставленным задачам и цели.

Выводы аргументированы, практические рекомендации логично вытекают из результатов проведённого исследования, отвечают на поставленные задачи. вытекают из полученных результатов работы.

Диссертация представляет собой законченную работу, оформлена в соответствии с действующими требованиями ВАК, текст выверен. Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Публикации и выступления по теме диссертации

Материалы диссертации опубликованы в 10 научных работах, в том числе 1 статья в журналах международной базы данных Scopus, 9 в журналах, включённых в перечень ВАК РФ.

Результаты диссертационного исследования неоднократно докладывались автором на международных и российских конференциях.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана научным языком, разделы взаимосвязаны между собой, диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Цель работы «Установить клинико-иммунологические особенности и совершенствовать противопаразитарную терапию хронического описторхоза» достигнута. Задачи, поставленные соискателем, выполнены. Все изложенные выводы диссертационной работы логично вытекают из результатов проведённых исследований и не вызывают возражений.

Принципиальных замечаний к работе Солдатова Д.А. нет. Положительно оценивая работу в целом, хотелось задать диссертанту вопросы:

1. С чем Вы связываете короткую продолжительность ремиссии клинических форм хронического описторхоза?
2. Можно ли оценивать длительное взаимодействие между описторхами и иммунной системой хозяина как положительный симбиоз?

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности: 3.1.22. – «Инфекционные болезни», как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека. Результаты проведённого исследования соответствуют областям исследований: пунктам 1, 2, 3, 4, 7 паспорта специальности «Инфекционные болезни».

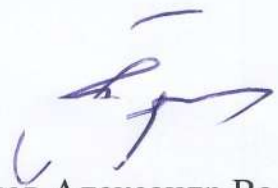
Заключение

Таким образом, диссертация Солдатова Дмитрия Анатольевича на тему: «Клинико-иммунологические особенности и оптимизация терапии больных хроническим описторхозом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – оценка клинико-иммунологических особенностей и оптимизация антипаразитарного лечения у больных с хроническим описторхозом. По форме, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к

диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор Солдатов Д.А. достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

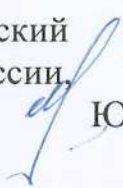
Диссертация и отзыв на неё обсуждены и одобрены на заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины Минздрава России» «15» 05 2024 г., протокол № 99

Заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, академик РАН, профессор, д.м.н.


Горелов Александр Васильевич

Подпись академика РАН, профессора, доктора медицинских наук А. В. Горелова «заверяю»

Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, д.м.н., профессор


Юрий Александрович Васюк


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ректор - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Янушевич Олег Олегович.

127006, Российская Федерация, город Москва, улица Долгоруковская, дом 4; телефон: +7(495) 609-67-00; e-mail: info@rosunimed.ru