

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
К.А. Аитова о диссертационной работе Шарифуллиной Ленары
Дауфитовны «Клинико-патогенетические аспекты иксодового клещевого
боррелиоза (на примере Республики Башкортостан)», представленной на
соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни**

Актуальность темы исследования.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) является распространенной природно-очаговой инфекцией на территории Российской Федерации (РФ) с достаточно высоким уровнем заболеваемости в последние годы. Широкое распространение, полиморфизм клинических симптомов, определенная склонность к латентному течению, отсутствие специфических средств профилактики определяют высокую медико-социальную значимость проблемы иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ).

Среди инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, на территории России с 2000 по 2016 гг. преобладал ИКБ, его удельный вес в среднем равнялся 64%. Показатели заболеваемости боррелиозной инфекцией в Республике Башкортостан (РБ) ниже таковых по РФ и в 2015-2017 гг. составили 1,1-0,8 на 100 тыс. населения, и заболевание зарегистрировано на 18 из 63 административных территорий РБ. Количество регистрируемых случаев заболевания в Российской Федерации (РФ) с 2010 по 2016 гг. колеблется от 5,7 до 9,9 тыс. в год. Многолетняя динамика заболеваемости боррелиозной инфекцией в Республике Башкортостан (РБ) за 2003-2016 гг. характеризуется умеренным уровнем заболеваемости (до 1 случая на 100 тыс. населения) и периодичностью (подъемы через каждые 3-4 года), при этом инфицированность иксодовых клещей боррелиями по данным лаборатории особо опасных инфекций Центра гигиены и эпидемиологии в РБ колеблется от 4,25 до 20% в различных природных биотопах ИКБ, где существуют эндемичные природные очаги инфекции с высоким риском заражения населения, что определяет медико-социальную значимость ИКБ в РБ.

ИКБ характеризуется полиморфизмом клинических симптомов, определенной склонностью к латентному течению, а при запоздалой диагностике, отсутствии антибактериальной профилактики и терапии может принимать хроническое течение. Многими исследователями доказаны региональные различия клинических симптомов ИКБ, определяемые эпидемиологическими особенностями региона, спецификой циркулирующих геновидов боррелий и различной степенью инфицированности клещей.

Рядом исследований установлена решающая роль нарушений между Th1- и Th2- типами ответа иммунной системы в патогенезе инфекционных заболеваний, что определяется изменением продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, и их соотношение отражает интенсивность деструктивно-воспалительных и восстановительных процессов, динамику заболевания. В литературе имеются сведения об изучении цитокинового статуса у больных ИКБ, однако полученные результаты нередко противоречивы и не исследованы их взаимосвязи с основными клинико-лабораторными показателями заболевания, с системой гемостаза и недостаточно полно выяснено их патогенетическое значение.

Известно, что *Borrelia spp.*, являясь грамотрицательными, отличаются от большинства представителей этой группы отсутствием в составе их клеточной стенки липополисахаридов и значительным содержанием липопротеидов (до 8%), являющихся адгезинами и/или рецепторами для эндотелиальных клеток, и на фоне повреждения эндотелия сосудов боррелиями в патогенез ИКБ вовлекаются тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза. В литературе также имеются сведения о влиянии цитокинов на функциональную активность тромбоцитов, коагуляционное звено гемостаза и фибринолитическую активность крови (Витковский Ю.А., 1997; Кузник Б.И., 2012).

В связи с вышесказанным, актуальным является выявление характерных клинических симптомов и лабораторных показателей при различных клинических вариантах течения боррелиозной инфекции, регистрируемой на территории РБ, а также установление клинико-патогенетического значения цитокинового статуса, основных параметров гемостаза, их взаимосвязей с

основными клиническими синдромами у больных иксодовым клещевым боррелиозом для объективной оценки степени тяжести и прогноза заболевания. Особую диагностическую сложность представляют безэритемные, субклинические и серонегативные формы заболевания.

Установлено, что клиническое течение ИКБ зависят не только от вида боррелий, но и от состояния иммунной системы макроорганизма. Имеются сведения о роли аутоиммунных механизмов в патогенезе заболевания, которые обуславливают развитие органных поражений.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Л.Д. Шарифуллиной, посвященной комплексному исследованию особенностей клинического течения ИКБ, цитокинового профиля и основных показателей свертывающей системы крови с целью объективной оценки степени тяжести и прогноза болезни, не вызывает сомнения.

Степень обоснованности основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Анализ современной литературы позволили автору диссертации получить объективное представление о состоянии изучаемой проблемы, определив цель, задачи и методы исследования. В представленной работе использованы современные и адекватные поставленным задачам методы, рекомендуемые для медико-биологических исследований. В работе проанализированы результаты обследования и наблюдения 116 пациентов ИКБ различной степени тяжести, госпитализированных в ИКБ № 4 г.Уфы, в инфекционные отделения и КИЗ Янаульской, Татышлинской центральных районных больниц и г. Нефтекамска в период 2014-2017 гг. В качестве контрольной группы обследовано 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Большой объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о достоверности и обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций.

Цель и задачи, поставленные Л.Д. Шарифуллиной, отражают название

работы и заявленную специальность «инфекционные болезни».

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования. Выводы, полученные диссертантом, соответствуют поставленным задачам, аргументированы и обоснованы.

Достоверность и новизна полученных результатов исследования. На основании изучения региональных особенностей ИКБ установлено, что территория РБ является природным очагом болезни с циклическим и сезонным характером заболеваемости.

Впервые дана сравнительная клинико-лабораторная характеристика эритемной и безэритемной форм боррелиозной инфекции, регистрируемых на территории РБ, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. Впервые на территории республики выявлены случаи ИКБ, вызванные *B.miyamotoi*. Установлено, что у пациентов с безэритемной формой болезни со значимо большей частотой и продолжительностью развиваются интоксикационно-воспалительный синдром и органные поражения.

Показана зависимость изменений в цитокиновом статусе от степени тяжести и клинической формы боррелиозной инфекции. Определены статистически значимо высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-18) в периоде разгара и противовоспалительных (IL-4, IL-10) и двух провоспалительных (IL-6, IFN- γ) цитокинов в периоде обратного развития симптомов болезни. При этом показатели цитокинового профиля оказываются при ИКБ средней степени тяжести достоверно выше, чем при легкой степени, и при безэритемной форме среднетяжелого течения значимо выше, чем при эритемной форме заболевания.

Впервые исследовано содержание провоспалительного IL-18 в сыворотке крови в динамике боррелиозной инфекции, параллельно и IFN- γ , показано его про- и противовоспалительное действие. Установленные корреляции между содержанием в крови провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) и продолжительностью лихорадки, артромиалгического синдрома при легкой и

среднетяжелой форме ИКБ отражают выраженность ранней воспалительной реакции и степень тяжести заболевания.

В остром периоде ИКБ показано уменьшение количества тромбоцитов, удлинение АЧТВ, ТВ и повышение уровня Д-димера, более выраженные при безэритемной форме болезни ($p < 0,01$) среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой степенью тяжести заболевания, что свидетельствует об активации коагуляционного звена гемостаза, процессов фибринолиза в зависимости от клинического варианта и тяжести течения боррелиозной инфекции.

Достоверность основных положений и выводов диссертации определяется значительным объёмом выполненных исследований. Количество оцениваемых показателей достаточно для проведения полноценного анализа и формулировки достоверных выводов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов исследования. Выявление подтвержденных случаев ИКБ, обусловленного *B.miyamotoi*, на территории РБ, позволяет рекомендовать комплексное лабораторное обследование на иксодовый клещевой боррелиоз, вызванный *B.miyamotoi*, больных с заболеваниями, сопровождающимися высокой лихорадкой после присасывания клеща и при отсутствии эритемы.

Полученные результаты изучения цитокинового профиля в динамике болезни отражают степень выраженности ранней воспалительной реакции, развитие иммунного ответа и могут использоваться для определения степени тяжести и прогнозирования исходов ИКБ.

Внедрение в практику. Данные, полученные в результате проведённого исследования, внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ РБ инфекционной клинической больницы № 4 г. Уфы, инфекционных отделений и КИЗ Янаульской, Татышлинской центральных районных больниц и г. Нефтекамска. Материалы диссертационного исследования используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный

медицинский университет» Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати. Материалы диссертации неоднократно докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием и конгрессах. Основные положения диссертации отражены в 11 научных работах, в том числе 4 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Оценка содержания диссертации, её завершённость Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключительной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений.

Работа иллюстрирована 13 таблицами и 29 рисунками. Список литературы представлен 249 источниками, из которых 141 отечественных и 108 зарубежных.

Введение отражает актуальность, чётко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автором представлен анализ литературы, позволяющий в полной мере оценить современное состояние проблемы: аспекты патогенеза иксодового клещевого боррелиоза, состояние свертывающей системы, а также значение иммуноцитоклиновых изменений в патогенезе иксодового клещевого боррелиоза. Обзор написан грамотно, литературным языком,

В главе 2 описаны дизайн и методы научного исследования. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и

обоснования выводов.

Результаты собственных исследований представлены в четырех главах.

В главе 3 представлена клиническая характеристика 116 больных ИКБ. У 98 пациентов (84,5%) зарегистрирована эритемная форма боррелиозной инфекции. Автором показано, что выраженность основных клинических синдромов зависела от степени тяжести и клинической формы заболевания. При среднетяжелом течении болезни по сравнению с легким с большей частотой и продолжительностью регистрировались интоксикационно-воспалительный синдром ($p < 0,01$), эритема ($p < 0,05$) и органные поражения. У пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции средней степени тяжести в сравнении с больными с эритемной формой выявлялись более длительный инкубационный период ($p < 0,05$), высокая продолжительная лихорадка ($p < 0,01$), статистически значимо чаще развивались органные поражения в виде катарального (55,6% и 7,2%, соответственно), артромиалгического (50,0% и 30,3%), цитолитического синдромов (22,2% и 3,6%), поражения миокарда (16,7% и 1,8%), нервной системы (5,6% и 0%) и определялся значимый лейкоцитоз ($p < 0,05$). У пациентов с эритемной формой болезни чаще отмечается регионарный лимфаденит ($p \geq 0,05$) и более высокое содержание моноцитов в крови ($p < 0,05$). Автором приведен клинически й пример ИКБ, вызванного *B. myiamotoi*.

Полученные автором результаты о сравнительной характеристике эритемной и безэритемной формы ИКБ средней степени тяжести в целом соответствуют данным других исследователей, однако отличаются по частоте и продолжительности их проявлений.

Для проникновения из места присасывания клеща в кровеносное русло боррелии при помощи белка OspA связываются с плазминогеном/плазмином и активируют металлопротеиназы хозяина, что приводит к развитию воспалительных реакций в сосудах, что сопровождается активацией системы гемостаза. Диссертантом выявлено, что при безэритемной форме боррелиозной инфекции среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой

степенью тяжести болезни отмечаются статистически значимо ($p < 0,01$) низкие показатели тромбоцитов, удлинение ТВ и АЧТВ, повышение уровня Д-димера в крови, которые свидетельствуют об активации коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза и могут отражать степень тяжести инфекционного процесса.

Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между длительностью артромиалгического синдрома и числом тромбоцитов в периоде ранней реконвалесценции при среднетяжелом течении ИКБ, что, по-видимому, свидетельствует о длительном сохранении синдрома интоксикации, артромиалгического синдрома как проявление персистенции боррелий, циркуляции иммунных комплексов, что сопровождается повреждением эндотелия сосудов, повышенной агрегацией тромбоцитов в микроциркуляторном русле с развитием тромбоцитопении.

Глава 4 посвящена изменениям цитокиновых показателей в зависимости от степени тяжести ИКБ в разные периоды заболевания (в период разгара и период ранней реконвалесценции). Автором установлено, что период разгара боррелиозной инфекции характеризуется усиленной продукцией изучаемых провоспалительных цитокинов с постепенным уменьшением их уровня в динамике болезни, что отражает раннюю воспалительную реакцию и активацию клеточного звена иммунного ответа. Показатели цитокинового профиля оказываются статистически значимо выше при безэритемной форме боррелиозной инфекции среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой степенью тяжести заболевания.

В главе 5 изучен факторный анализ между показателями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести и периода болезни. В остром периоде иксодового клещевого боррелиоза легкой и средней степени тяжести установлены прямые средней силы корреляционные взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) в крови и продолжительностью лихорадки и

артромиалгического синдрома ($p < 0,05$), которые указывают на выраженность ранней воспалительной реакции и отражают степень тяжести боррелиозной инфекции. Между значениями противовоспалительного IL-4 и длительностью основных клинических синдромов при боррелиозной инфекции значимые корреляционные связи не прослеживаются ($p > 0,14$), что, по-видимому, свидетельствует о постепенном включении гуморального звена иммунной системы в защиту организма от инфекции.

В главе обсуждение полученных результатов обобщены и проанализированы данные исследования.

В результате проведенной работы автором сформулированы 5 выводов, соответствующие цели и задачам исследования, а также практические рекомендации, имеющие четкую клиническую направленность. Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют данным, изложенным в диссертации, логично вытекают из результатов исследования, обоснованы и достоверны.

Принципиальных замечаний по работе нет. Общая оценка диссертационной работы Л.Д. Шарифуллиной положительная.

Вместе с тем, для уточнения отдельных позиций диссертации хотелось бы получить ответы на ряд вопросов:

1. Принимали ли Вы, как диссертант, в выполнении отдельных лабораторных исследований по теме Вашей диссертации, или получали готовые результаты и интерпретировали их самостоятельно?
2. Поскольку безэритемные формы ИКБ трудно диагностируются, то возможна ли при повышенных показателях провоспалительных цитокинов прогнозировать тяжесть и длительность течения болезни?
3. Как, на Ваш взгляд, причина формирования безэритемной формы ИКБ и каков патогенетический механизм этого процесса?

Заключение


Диссертационная работа Шарифуллиной Ленары Дауфитовны «Клинико-патогенетические аспекты иксодового клещевого боррелиоза (на примере

Республики Башкортостан)» к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Мурзабаевой Расимы Тимерьяновны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи - установление патогенетического значения параметров цитокинового статуса, гемостаза и клинических синдромов, их взаимосвязей при иксодовом клещевом боррелиозе для оценки степени тяжести и прогноза заболевания, что имеет существенное научно-практическое значение для инфектологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости исследование Шарифуллиной Л.Д. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Аитов Курбан Аитович - доктор медицинских наук, профессор
(14.01.09 - инфекционные болезни)



Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней.

Почтовый адрес: 664007. г. Иркутск, ул. Фридриха Энгельса 4, кв. 24.

Телефон: +79025131005

Факс: 8 (3952) 24 38 25

e-mail: aitov@mail.ru

Подпись профессора Аитова К.А. заверяю

Подпись

Печать

Дата

Подпись *Аитова К.А.* Печать 

Подпись *Венюгерова И.Л.*
Специалист по кадровой работе
« 02 » 12 2019 г.