

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ирины Владимировны Бабаченко 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 21.2.004.3. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертационная работа Н.А. Суздальцевой посвящена изучению актуальной проблемы – формирования хронической респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у взрослых больных с хронической Эпштейна-Барр (ВЭБ) вирусной инфекцией путем совершенствования диагностики инфекционного заболевания, выявления доказательств этиопатогенетической роли ВЭБ, что позволило обосновать и внедрить в клиническую практику противовирусную терапию больных, ранее считавшихся пациентами аллергологов-иммунологов, не отвечавших на общепринятые схемы лечения.

Герпесвирусные инфекции широко распространены среди взрослого и детского населения. Более 90% людей инфицировано ВЭБ, что подчеркивает значимость научных исследований, посвященных изучению ВЭБ-ассоциированных заболеваний. Медико-социальная значимость проблемы обусловлена способностью ВЭБ к пожизненному персистированию, полиорганностью поражений, индукции и поддержанию хронической воспалительной патологии в органах-мишенях, вторичных иммунодефицитных состояний, что определяет важность проводимых клинико-иммунологических исследований в целях совершенствования диагностических подходов, изучения иммунопатогенеза, как герпесвирусных, так и сформировавшихся под воздействием вирусов иммунопатологических заболеваний, для обоснования необходимости включения противовирусной терапии в схемы лечения вирусиндуцированной соматической патологии. Диагностика хронических форм ВЭБ-инфекции, ее иммунопатогенез сложны и мало изучены вследствие отсутствия специфических клинических и гематологических симптомов, сложности интерпретации результатов современных лабораторных методов исследования, их малой доступности в непрофильных стационарах, а также отсутствия настороженности у врачей, работающих с больными без признаков острого инфекционного заболевания в отношении персистирующих инфекций. Вместе с тем, в амбулаторной врачебной практике нередко встречаются респираторные заболевания, при

которых именно ВЭБ играет ведущую роль в развитии хронического поражения дыхательных путей посредством инфицирования клеток мукозальной лимфоидной ткани. Научный интерес представляет исследование роли ВЭБ при хронической неаллергической эозинофильной патологии дыхательных путей, в частности, бронхиальной астме и полипозном риносинусите, ассоциированных с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые более 30 лет рассматриваются как вирусиндуцированные. Однако, до сих пор причинно-значимый вирус не установлен. Роль ВЭБ в развитии данной патологии не изучалась, что требовало проведения проспективных исследований с учетом иммуотропности герпесвирусов и их потенциальных возможностей нарушать метаболизм арахидоновой кислоты и индуцировать развитие эозинофильного воспаления в тканях.

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

Подробный анализ современной литературы позволил диссертанту получить представление о состоянии изучаемой проблемы, определить цель, задачи и методы исследования. Методология диссертационной работы основана на использовании методов научного поиска с применением систематизированного подхода с позиций доказательной медицины. План выполнения этапов работы составлен в соответствии с поставленными целью и задачами; подобраны объекты и определены методы современной диагностики. Диссертационная работа основана на результатах сравнительного открытого клинического исследования.

В работе проведен анализ результатов комплексного обследования 230 взрослых пациентов. Достоверность представленных данных обусловлена тщательным планированием дизайна работы, продуманным использованием критериев включения и исключения пациентов, адекватным применением статистических методов. Выбранные группы полностью соответствуют цели и задачам, поставленным в работе. В исследовании использованы клинические, лабораторные, иммунологические, клинико-статистические методы. Математическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с принципами доказательной медицины.

Достаточный объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о высокой статистической значимости результатов работы.

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования. Практические рекомендации конкретные, логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Выводы, полученные диссертантом, соответствуют поставленным задачам, аргументированы и обоснованы, так как получены в результате достаточного объема обследования, проведенного на высоком методическом уровне с использованием адекватных методов статистического анализа, соответствующих современным международным требованиям.

### **Научная новизна работы**

В диссертационном исследовании представлены новые аспекты патогенеза хронической ВЭБ-инфекции, ее роли в формировании иммунопатологии респираторной системы - от верхних дыхательных путей (полипоз носа, риносинусит) до легких (бронхиальная астма). Впервые полученные в результате исследования у больных с хронической ВЭБ-инфекцией новые данные позволили сформулировать представление о неаллергической бронхиальной астме и риносинусите, ассоциированных с непереносимостью НПВП, как респираторной форме хронической ВЭБ-инфекции (свидетельство № 215 на объект интеллектуальной собственности).

Впервые доказана необходимость комплексного обследования пациентов с НПВП-ассоциированной респираторной патологией на маркеры острой и хронической ВЭБ-инфекции, с использованием иммуноблота, который позволяет диагностировать хроническую инфекцию при отрицательных результатах ПЦР и ИФА.

Впервые установлены особенности реагирования иммунной системы на разные белки вируса Эпштейна-Барр при НПВП-индуцированной и атопической патологии с учетом фенотипа заболеваний.

Получены новые данные по участию отдельных фенотипических разновидностей лимфоцитов, в том числе CD4+25+-клеток, в патогенезе хронической ВЭБ-инфекции, ассоциированной с НПВП-непереносимостью, что соответствует ранее полученным в научно-исследовательском институте детских инфекций Федерального медико-биологического агентства данным при обследовании детей с хронической ВЭБ-инфекцией.

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, что подтверждает разработанную автором

концепцию об этиопатогенетической роли герпесвирусов и впервые обосновывает необходимость противовирусной терапии. Необходимо подчеркнуть, что автором проанализирована экспрессия нескольких белков ВЭБ в полипах пациентов, что повышает доказательность течения инфекционного процесса, обусловленного вирусом.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Полученные автором данные имеют существенное значение для науки и практической медицины. Впервые на примере органов респираторной системы доказано иммунопатологическое воздействие хронической ВЭБ-инфекции, расширено представление о ее иммунопатогенезе, доказана необходимость ее лабораторного выявления у пациентов с НПВП-гиперчувствительностью. Впервые автором была доказана необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с НПВП-гиперчувствительностью, а также при трактовке результатов лабораторного обследования лиц с признаками хронической ВЭБ-инфекции.

Установленная в ходе исследования этиопатогенетическая связь хронической ВЭБ-инфекции с респираторной патологией, ассоциированной с НПВП-гиперчувствительностью, дает возможность разработать новые подходы к диагностике и этиотропной терапии иммунопатологических заболеваний различных отделов дыхательной системы. Предложено использование с целью диагностики НПВП-ассоциированной респираторной патологии дополнительных иммунологических параметров, в частности, определение содержания CD4+25+-лимфоцитов крови методом проточной цитофлуориметрии и антител класса IgG к белкам ВЭБ методом иммуноблота. Обоснована возможность использования метода иммуногистохимии для определения экспрессии белков ВЭБ в клетках полипов носа с целью диагностики ВЭБ-ассоциированного назального полипоза.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность специализированного центра АО «Лечебно-диагностический центр Иммунологии и Аллергологии» города Самара и кафедры инфекционных болезней СамГМУ. Полученные автором данные используются в преподавательской деятельности при подготовке студентов и ординаторов, а также на циклах по усовершенствованию врачей на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ.

Все вышеизложенное подтверждает научно-практическую значимость диссертационного исследования.

### **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.

По результатам 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».

### **Структура и содержание диссертации, ее завершенность и полнота изложения**

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений и списка литературы. Работа 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.

**В главе 1** автор проанализировал большой литературный материал по распространенности герпетических инфекций, предполагаемой роли герпесвирусов, в том числе ВЭБ, в развитии иммунопатологии человека. Представлены современные представления о хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции. Приведены результаты работ отечественных и зарубежных исследователей по проблеме респираторной патологии, индуцированной НПВП.

Обзор литературы написан грамотно, хорошим литературным языком, содержит небольшое количество опечаток, стилистических и синтаксических ошибок.

**В главе 2** описан дизайн научного исследования. Представлена характеристика обследованных пациентов, приведены критерии включения и исключения в исследуемую группу. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Обращает внимание многообразие современных методов исследования: клинических, лабораторных. Описаны и грамотно применялись методы статистического анализа. Количество больных достаточное для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов.

**В главе 3** приведены результаты анализа клинического обследования пациентов сравниваемых групп, согласно которому непереносимость НПВП ассоциировалась с обнаружением симптомокомплекса поражения дыхательных путей у всех пациентов. В 100% случаев у пациентов выявлены клинические признаки хронической ВЭБ-инфекции. Проведен анализ нозологической структуры заболеваемости в группах.

**Глава 4** посвящена иммунологической характеристике сравниваемых групп пациентов. Используемая в работе технология иммуноблота позволила оценить профиль антител класса IgG и IgM к белкам ВЭБ и их диагностическую и прогностическую роль в оценке активности вирусной инфекции. В соответствии с полученными данными лабораторные признаки хронической ВЭБ-инфекции обнаружены у всех больных с НПВП-индуцированной патологией. В 100% случаев НПВП-индуцированной патологии иммунный ответ был направлен против капсидных, в 88% - против ядерных, в 24% - против ранних белков ВЭБ. У большинства больных преимущественно продуцировались антиядерные и антикапсидные вирус-специфические антитела, что ассоциировалось с хронической ВЭБ-инфекцией. Установлены характерные для изучаемой патологии паттерны исследуемых вирус-специфических антител, а также особенности фенотипа лимфоцитов.

**В главе 5** приведены результаты сравнительных иммунологических исследований, проведенных в подгруппах пациентов с разными клиническими фенотипами изучаемых патологических процессов (бронхиальной астме и риносинусите). Проведенное исследование впервые показало, что проявления гуморального специфического иммунного ответа на различные антигены ВЭБ и характер изменений в клеточном звене иммунной системы у пациентов с НПВП-индуцированной бронхиальной астмой и риносинуситом были аналогичными. В то же время автором были установлены существенные различия в реагировании иммунной системы на ВЭБ при атопической и неаллергической бронхиальной астме, ассоциированной с непереносимостью НПВП.

**В главе 6** отражены новые данные, полученные автором при иммуногистохимическом исследовании полипов, полученных в процессе полипотомии у 30 пациентов с НПВП-гиперчувствительностью. Подтверждением этиопатогенетической роли ВЭБ в формировании полипов явилось выявление латентного мембранного протеина (LMP1) в 76,6% образцов. Кроме того, впервые у пациентов с хронической ВЭБ-инфекцией в тканях удаленных полипов был выявлен ряд белков, свидетельствующих о течении инфекционного процесса, ассоциированного с ВЭБ: PE2 - ядерный антиген 2,

относящийся к индукторам трансформации В-лимфоцитов при ВЭБ-инфекции (в 83,3% образцов) и белок EBV-3, функционирующий как антагонист IL12 и способный ингибировать Th-1 иммунный ответ (в 86,7%). Наряду с оценкой экспрессии вирусных белков в полипах носа изучалась экспрессия отдельных CD-маркеров лимфоцитов (CD13, CD20). Результаты исследования подтверждают этиологическую связь вируса с иммунопатологическим процессом в носоглотке.

**В заключении** обобщены основные результаты научного исследования, подведены его итоги, отражающие достижение цели и решение поставленных задач.

В результате проведенной работы автор сформулировал 5 выводов, соответствующих цели и задачам исследования, а также 3 практических рекомендации, имеющих четкую практическую направленность.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, написан логично, грамотно, содержит лишь единичные опечатки.

#### **Замечания и вопросы по содержанию работы**

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет. Общая оценка диссертационной работы Н.А. Суздальцевой положительная. Хочется отметить высокий уровень методического обеспечения и статистической обработки материала, позволившего сделать выводы на основании большого числа клинических и лабораторных данных. Необходимо также подчеркнуть, что несомненным украшением работы, повышающим ее практическую значимость, являются приведенные в диссертации клинические примеры.

В процессе рецензирования возникли вопросы к автору:

1. Что Вы понимаете под термином «атипичная» реактивация ВЭБ? Применяется ли подобный термин в научной литературе и клинической практике?

2. В диссертации анализируются варианты течения ВЭБ-инфекции (первичная, хроническая и реактивация), а также утверждается, что иммуноблот позволяет определить форму и стадию хронической ВЭБ-инфекции. Что подразумевается под этими терминами?

#### **Заключение**

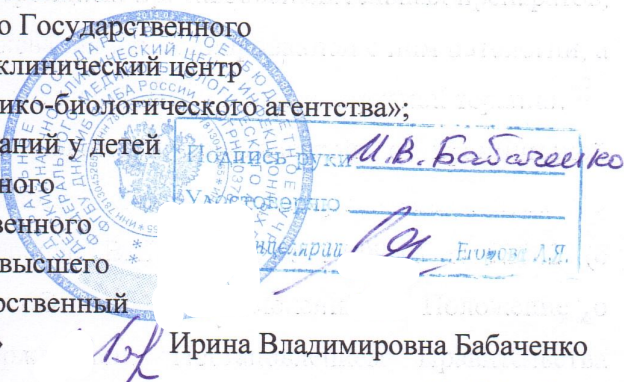
Диссертация Суздальцевой Натальи Алексеевны на тему: «Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены задачи по совершенствованию диагностики хронической Эпштейна-Барр вирусной

инфекции у взрослых с неаллергической эозинофильной респираторной патологией, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, уточнению патогенеза инфекционного заболевания и ассоциированной с ним патологии, а также обоснованию тактики ведения больных с включением противовирусной терапии.

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 г. №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 согласен.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным-исследовательским отделом капельных инфекций Федерального Государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

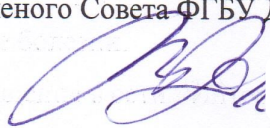
  
Ирина Владимировна Бабаченко

Подпись д.м.н., профессора И.В. Бабаченко «УДОСТОВЕРЯЮ»

12.04.2023г.

Ученый секретарь Ученого Совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России,

к.м.н., доцент



Валерий Михайлович Волжанин

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России).

Адрес организации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9.

Телефон: (812) 234-96-91;

Адрес электронной почты: niidi@niidi.ru; Сайт организации: <http://niidi.ru>