

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации Татьяны Викторовны Бикбаевой на тему: «Характеристика иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом и ее значение в прогнозировании течения болезни», представленной в Совет по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.090.02 при ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.09 – инфекционные болезни.

### **Актуальность темы диссертации**

Вирус Epstein–Barr (ВЭБ) относится к 4 типу семейства вирусов герпеса. Популяционные исследования показали его широкую распространённость: более 95% взрослых людей во всем мире демонстрируют наличие антител к ВЭБ. Инфекционный мононуклеоз (ИМ) - является одним из вариантов первичного инфицирования ВЭБ. Заболеваемость ИМ в разных странах составляет от 50 до 500 случаев на 100 000 населения в год. Подобный разброс связан с недостаточной выявляемостью ИМ врачами первичного звена. После инфицирования вирус может сохраняться в организме человека многие годы в виде латентной инфекции и, под влиянием различных неблагоприятных факторов, реактивироваться.

Вирус Epstein–Barr приобрел в ходе эволюции механизмы модификации иммунного ответа организма человека, что способствует ускользанию вируса от иммунного контроля организма, формированию хронических форм, развитию лимфопролиферативных заболеваний.

В последние десятилетия мы наблюдаем значительный прогресс в изучении иммунопатогенеза ВЭБ, однако остаётся ещё очень много недостаточно изученных моментов. Основная роль в развитии и исходе

заболевания принадлежит Т-клеточному иммунному ответу. Активация Т-лимфоцитов, синтез провоспалительных медиаторов способствует развитию адекватного иммунного ответа, который играет решающую роль в противовирусной защите макроорганизма и формировании циклической формы заболевания. Поэтому изучение иммунных механизмов и медиаторов иммунного ответа позволят прогнозировать развитие рецидивов инфекции. Это важно для назначения иммунокорректирующей терапии пациентам с риском формирования затяжных форм инфекции.

В этой связи рецензируемая работа Т.В.Бикбаевой, посвященная разработке прогностических критериев развития разных вариантов течения ВЭБ-инфекционного мононуклеоза на основании изучения содержания медиаторов иммунного ответа, а также доказательству эффективности иммунокорректирующей терапии, представляется весьма своевременной и актуальной как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

**Обоснованность и достоверность результатов, основных положений, выводов и практических рекомендаций, полученных в диссертации.**

Работа выполнена на значительном клинико-лабораторном материале.

Автором обследовано 136 больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом. Циклическое течение было зарегистрировано у 111 больных, затяжное течение – у 25 пациентов.

Диагноз ВЭБ-инфекционного мононуклеоза был установлен на основании общепринятых клинико-лабораторных данных (клинические проявления, биохимический и клинический анализ крови) и подтверждён серологическими (VCA IgM, VCA IgG, EA IgG, EBNA-IgG) и молекулярно-биологическими методами (ДНК-ВЭБ). В сыворотке крови в динамике проводилась индикация медиаторов иммунного ответа ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ .

В работе использовались современные методы диагностики. Серологические маркёры (VCA IgM, VCA IgG, EA IgG, EBNA-IgG) и медиаторы иммунного ответа (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) определялись методом ИФА. Для определения ДНК ВЭБ использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Ампли Сенс VZV-FL».

Группы больных (по принципу течения заболевания) выделены методически грамотно. Все полученные в работе данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

Выводы достаточно аргументированы, логично вытекают из содержания работы и полностью соответствуют целям и задачам исследования, сформулированным во введении. Практические рекомендации конкретны и обоснованы.

**Научная новизна исследования.** Т.В.Бикбаева показала, что течение заболевания зависит от динамики выработки иммунной системой организма медиаторов иммунного ответа. Так, у пациентов с циклическим течением болезни отмечено значительное увеличение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$  (более 2 норм) по сравнению с контрольными показателями и снижение содержания этих цитокинов к 4-й неделе болезни, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей и исчезновением ДНК-ВЭБ. У пациентов с затяжным течением ВЭБ-инфекционного мононуклеоза определялось незначительное нарастание показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$  (менее 2-х норм) по сравнению со средними контрольными значениями и монотонно низкие показатели медиаторов иммунного ответа в течение всего периода наблюдения. В связи с чем, данные первичного изучения медиаторов иммунного ответа можно использовать в прогнозировании течения заболевания.

Показано, что при лечении тилороном (коммерческое название «Амиксин») больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом с высоким риском формирования затяжного течения болезни имела место активация функции

иммунокомпетентных клеток, подтверждаемая увеличением в 1,5-2 раза содержания ИНФ- $\alpha$  к 4-й неделе терапии, что способствовало элиминации ДНК-ВЭБ и более быстрому выздоровлению.

**Практическая ценность работы заключается в создании индивидуального подхода к выбору тактики ведения больного с острой первичной ВЭБ-инфекцией на основании комплексной оценки клинико-лабораторных показателей, индикации ДНК-ВЭБ и провоспалительных медиаторов.** Изучаемые показатели могут применяться в отделениях инфекционных стационаров, что позволит значительно снизить возможность развития затяжного течения инфекции. Убедительно продемонстрирована возможность использования тилорона в комплексной терапии инфекционного мононуклеоза.

**Автореферат и 4 опубликованные работы** – статьи в журналах, внесенных решением ВАК в перечень периодических научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, рекомендованных для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук по теме диссертации, полностью отражают основные результаты проведенного диссертантом исследования. Материалы работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, семинарах по иммунологии, инфекционной патологии и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Нижегородской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения РФ.

Результаты работы внедрены в работу инфекционных стационаров (ГБУЗ НО ИКБ №2, ГБУЗ НО ИКБ №9, г. Нижний Новгород), кабинета инфекционных заболеваний поликлиники №30 (городская клиническая больница №30), в научную работу кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия». В дальнейшем результаты, выводы и рекомендации диссертации могут быть использованы в ЛПУ других

регионов страны, занимающихся проблемами диагностики и терапии ВЭБ-инфекции.

**Структура и содержание диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы, методы, состав и характеристика больных, 2 главы по результатам собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы и практические рекомендации), указателя литературы, содержащего 262 источника, в том числе 127 отечественных и 135 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 134 страницах печатного текста, документирована 12 выписками из историй болезни, иллюстрирована 17 таблицами и 32 рисунками.

Всё сказанное дает основание для высокой положительной оценки работы Т.В.Бикбаевой. Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. В ходе обсуждения работы хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

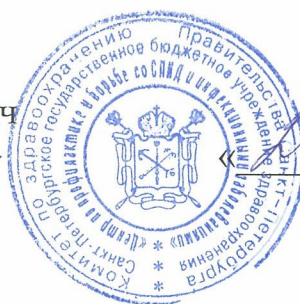
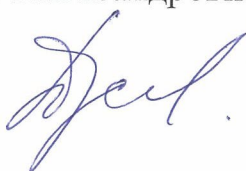
1. Какие показатели характеризуют адекватный иммунный ответ у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом?
2. Почему показатели ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  информативны для оценки иммунного ответа у больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Бикбаевой Т.В., выполненная в Нижегородской государственной медицинской академии под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Собчак Д.М., является завершенной научной, квалификационной работой, в которой решена актуальная задача прогнозирования ВЭБ-инфекционного мононуклеоза и оценка эффективности иммунокорректирующей терапии, которая имеет важное значение для инфекционной патологии. По актуальности, объему исследований, методическому обеспечению и полученным результатам работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О

порядке присуждения учёных степеней» в редакции, утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г. «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент  
Главный врач СПб ГБУЗ «Центр  
по профилактике и борьбе со СПИД  
и инфекционными заболеваниями»  
(Санкт-Петербург 190103, набережная  
Обводного канала, д.179)  
gusevden-70@mail.ru  
д.м.н., профессор  
Гусев Денис Александрович



« 14 » Октября 2016г

Подпись профессора Д.А.Гусева заверяю:

секретарь *Мельникова Н.В.*

