

Отзыв

официального оппонента – доктора медицинских наук,

доцента Мелехиной Елены Валериевны

на диссертационную работу Маргиты Марины Мерабовны

«Ветряная оспа у взрослых: особенности развития синдрома эндогенной интоксикации»,

представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Актуальность проблемы герпесвирусных инфекций связана с их повсеместным распространением, плейотропностью, участием в формировании хронической соматической патологии у детей и взрослых. Несмотря на то, что ветряная оспа является единственным управляемым заболеванием, вызванным герпесвирусом *Varicella zoster*, заболеваемость сохраняется на высоком уровне в Российской Федерации, и по данным Роспотребнадзора за последние 5 лет входит в список острых и впервые выявленных инфекционных заболеваний, имеющих наибольшую экономическую значимость, наряду с инфекциями верхних дыхательных путей и острыми кишечными инфекциями. Заболеваемость ветряной оспой среди взрослого населения ниже, чем в детском возрасте, однако на качество жизни пациентов влияет развитие хронической инфекции *Varicella zoster* – опоясывающего лишая. Кроме того, существуют немногочисленные данные литературы о более тяжелом и осложненном течении ветряной оспы у взрослых, особенно декретированных групп, в частности беременных женщин. Врожденная ветряная оспа является тяжелым состоянием и требует особого подхода к терапии и дальнейшему наблюдению таких детей.

Известно, что одним из факторов, определяющим течение и исходы инфекционного заболевания, является синдром эндогенной интоксикации. К развитию эндотоксикоза приводит нарушение элиминации из организма человека продуктов метаболизма. Несмотря на длительное изучение ветряной

оспы, до сих пор нет исчерпывающих сведений о различных аспектах развития синдрома эндогенной интоксикации у взрослых больных ветряной оспой. Данные о цитокиновой регуляции иммунной системы при ветряной оспе противоречивы. Изучение процессов эндогенной интоксикации при инфекционных заболеваниях открывает новые терапевтические возможности в клинической практике.

В связи с этим диссертационная работа, целью которой являлась оптимизация тактики ведения взрослых пациентов с ветряной оспой на основании изучения клинико-иммунопатогенетических особенностей заболевания и синдрома интоксикации, является актуальной и своевременной.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна работы заключается в расширении сведений об иммунопатогенезе ветряной оспы у взрослых на основании изучения состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ), маркеров эндогенной интоксикации, цитокинового статуса на различных этапах заболевания легкой и средней тяжести.

На основании проведения комплексного исследования динамики выделения веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов одновременно в крови, эритроцитах и моче проведена оценка стадий эндогенной интоксикации у пациентов с ветряной оспой.

Диссертанткой показана взаимосвязь между накоплением токсических веществ в организме больных, состоянием баланса процессов перекисного окисления липидов биологических мембран, цитокиновой системы и уровня плазменного фибронектина и клиническими аспектами (тяжестью заболевания, наличием преморбидного фона, развитием осложнений).

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную практическую и теоретическую значимость, которая определяется расширением знаний об иммунопатогенезе ветряной оспы. Определена

значимость определения в различных средах организма маркеров эндогенной интоксикации, системы перекисного окисления липидов, плазменного фибронектина, ведущего про- и противовоспалительного цитокинов (ФНО- α и ИЛ-10).

Предложенная автором оценка стадии эндогенной интоксикации позволяет своевременно оценить эффективность детоксикации токсических веществ и своевременно усилить дезинтоксикационные мероприятия.

Разработан новый алгоритм ведения больных с ветряной оспой, позволяющий путем определения стадий эндогенной интоксикации своевременно корректировать терапию больных – усиливать дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию.

Оценка содержания диссертации и завершенности ее в целом

Диссертационная работы Маргиты Марины Мерабовны построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы, включающий 234 отечественных и 94 зарубежных источников.

Работа изложена на 174 страницах машинописного текста и содержит 11 таблиц, 55 рисунков и 6 клинических наблюдений.

Структура и содержание диссертации, научные положения, полученные результаты, выводы и рекомендации в необходимом объеме представлены в автореферате и полностью соответствуют теме диссертации. Оформление диссертации и автореферата полностью отвечает существующим требованиям.

Во введении показана значимость проблемы ветряной оспы, обоснована актуальность исследования, степень разработанности темы. Сформулирована цель исследования, а поставленные 7 задач полностью ее раскрывают. Описано 6 положений, выносимых на защиту.

Обзор литературы, достаточно обширный, 27 стр., включает современные данные российских и зарубежных исследователей об особенностях клинического течения ветряной оспы и отражает современные представления об иммунопатогенезе данного заболевания. Представлена значимость вирусов семейства Herpesviridae в формировании инфекционной патологии.

В главе «Материалы и методы» дана подробная общая характеристика групп наблюдений, включая здоровых индивидуумов. Подробно приведена клинико-лабораторная характеристика взрослых больных ветряной оспой, с описанием характерных симптомов и осложнений данной инфекции. Определена частота развившихся осложнений и тяжелых форм инфекции. Описаны исследованные группы с указанием критериев включения и исключения в исследование.. Подробно описаны применяемые лабораторные и статистические методы исследования. Методы исследования адекватны поставленным задачам.

Главы описания результатов собственных исследований начинаются с описания изученных показателей у здоровых (**глава 3**). Именно в этой главе содержится описание дизайна исследования, имеющее скорее концептуальный характер, нежели практический. Глава не содержит резюме. Заканчивается схемой дизайна исследования.

В **главе 4** проведена оценка прогностической значимости таких лабораторных показателей, как вещества низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в качестве маркеров эндогенной интоксикации. Приведены данные о повышении уровня этих показателей в периоде разгара.

В данной главе представлены 6 клинических наблюдений среднетяжелого и тяжелого течения ветряной оспы у пациентов разного возраста и пола. Примеры представлены с точки зрения диагностической значимости различных маркеров эндогенной интоксикации и цитокинов в формировании тяжести, бактериальных осложнений и исходов заболевания.

Автор продемонстрировал, что выявленные изменения были наиболее значимы при поступлении у больных с тяжелым течением заболевания, развившимися осложнениями и наличием преморбидного фона. Больные с выявленным 2 и 3 стадиями эндогенной интоксикации нуждались в проведении более интенсивных дезинтоксикационных и антиоксидантных мероприятий.

В ходе исследования установлена недостаточность антиоксидантной защиты у пациентов с ветряной оспой, что проявлялось активизацией перекисного окисления липидов биологических мембран (повышение концентрации малонового диальдегида и снижение уровня церулоплазмينا).

Проанализирована динамика продукции провоспалительного цитокина ФНО- α и противовоспалительного цитокина - ИЛ-10. Выявлено однонаправленное повышение содержания ФНО- α и ИЛ-10, зависящее от тяжести течения патологического процесса.

В периоде разгара было выявлено повышение содержания плазменного фибронектина, что характеризует высокую концентрацию токсических продуктов окислительного стресса в кровотоке. Наиболее выраженное повышение наблюдалось в группе больных с тяжелым течением патологического процесса.

На основании проведенных исследований автором сформулированы практические рекомендации для ведения больных со среднетяжелым и тяжелым течением ветряной оспы.

В заключении автор проводит анализ полученных результатов и обобщает проведенное исследование. Сформулированные выводы в полной мере отражают основные положения работы и решение поставленных задач

Степень достоверности полученных результатов и обоснованности научных положений и выводов

Диссертация Маргиты Марины Мерабовны базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методологических подходов.

Основную группу составили 125 взрослых пациентов с ветряной оспой, соответствующие критериям включения и невключения в исследование. Группу здоровых составили 30 человек, сопоставимых с основной группой наблюдения. Корректная статистическая обработка, проведенная с использованием современных методов статистического анализа, достаточный объем выполненных исследований позволяют судить о высокой значимости и достоверности результатов диссертационного исследования и полученных выводов.

Выносимые автором на защиту научные положения, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, отражают суть исследования и соответствуют названию диссертации и научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Основные результаты диссертации апробированы на всероссийских и международных научных конференциях и опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Полученные в ходе работы данные имеют несомненную научную и практическую ценность.

В целом положительно оценивая работу, необходимо отметить, что разработанный авторами алгоритм может быть оптимизирован для применения в повседневной клинической практике врачами-инфекционистами за счет сокращения излишней научной информации, затрудняющая восприятие его сути. В работе имеются стилистические неточности, которые не повлияли на общую положительную оценку выполненного исследования.

В процессе изучения работы возникли вопросы:

1. В диссертации представлен только один случай осложнения ветряной оспы с поражением ЦНС. В детской практике это наиболее частое осложнение. По данным литературы насколько часто ветряночный энцефалит встречается у взрослых?
2. Как Вы объясняете раннюю пустулизацию элементов ветряной оспы? Не является ли это признаками гнойных осложнений по типу пиодермии? Относили ли Вы пациентов с пустулизацией элементов к осложненному течению ветряной оспы?
3. Как Вы определяли длительность продромального периода ветряной оспы?
4. Как Вы трактуете однонаправленное изменение про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ветряной оспой? Уровень каких цитокинов Вы рекомендовали бы изучать в будущем для уточнения иммунопатогенеза заболевания?
5. Перечислите наиболее значимые для практического здравоохранения показатели необходимые для принятия решения об изменении тактики терапии пациентов с острым инфекционным заболеванием. Насколько дорогостоящими являются данные исследования?

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности

3.1.22. Инфекционные болезни, пунктам 1, 2, 3 паспорта специальности «инфекционные болезни».

Апробация результатов

Полученные автором результаты представлены на научно-практических конференциях, отражены в 15 научных работах, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Заключение


Диссертация Маргиты Марины Мерабовны на тему «Ветряная оспа у взрослых: особенности развития синдрома эндогенной интоксикации», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача - выявление особенностей синдрома эндогенной интоксикации у взрослых больных ветряной оспой, имеющее важное значения для инфекционных болезней.

По актуальности темы, научно-практической ценности полученных результатов работа Маргиты М.М. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 (с редакциями от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
клинического отдела инфекционной патологии
ФБУН ЦНИИ эпидемиологии РПН

Мелехина Елена Валериевна

Подпись д.м.н., Мелехиной Е.В. заверяю, 
Ученый секретарь
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии
Роспотребнадзора
кандидат медицинских наук

Никитина Т.С.

Адрес учреждения: 111123, г.Москва, ул. Новогиреевская, дом.3а
Сайт организации: <https://www.cgie.ru>, телефон: +7 (495) 974-96-46, Электронный адрес:
cgie@pcg.ru