

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

д.б.н. Д.В. Ребриков

« 8 » сентября 2011 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы докторанта PhD кафедры детских инфекционных болезней ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» Маджоновой Манижи Джумаевны «Коклюш у детей: клинико-иммунологические особенности, совершенствование терапии», представленной к защите на соискание учёной степени доктора философии PhD, по специальности 6D 110 100 – Медицина, 14.01.09 - Инфекционные болезни.

Актуальность затрагиваемой проблемы научной работы. До настоящего времени коклюш и его возбудитель остаются серьёзной проблемой здравоохранения многих стран мира. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн. человек, умирает около 1 млн. детей, преимущественно, в возрасте до одного года.

Следует отметить, что, несмотря на более чем 40-летнее использование в мире АКДС-вакцины, до настоящего времени сохраняются основные периодические сезонные подъемы заболеваемости, которые регистрируются не только у непривитых, но и у привитых детей; относительно высока смертность, особенно среди детей до года; среди заболевших формируются очаги с большим количеством случаев; параллельно увеличивается число тяжёлых и среднетяжёлых форм заболеваний среди непривитых детей, а также растёт заболеваемость взрослого населения.

В Республике Таджикистан заболеваемость коклюшем среди детей также имеет тенденцию к нарастанию, при том, что официальная статистика представлена,

преимущественно по лабораторно подтвержденным случаям, в связи с чем истинный уровень заболеваемости коклюшем гораздо выше, чем официальные статистические данные. Сложившаяся ситуация в мире, в том числе в РФ, показало ограниченное влияние существующей АКДС- вакцины на эпидемический процесс заболевания в связи с неоправданно широкими противопоказаниями к проведению прививок и, как следствие, снижение коллективного иммунитета. Отсутствие достоверных данных о распространенности коклюша среди населения связано с низким уровнем бактериальной и отсутствием серологической диагностики (особенно на поздних сроках заболевания), ошибками клинической диагностики, поздней обращаемостью и несвоевременной госпитализацией.

Высокая заболеваемость и смертность среди детей первого года жизни в виду отсутствия формирования врожденного иммунитета при данной патологии, характер течения болезни с частыми осложнениями, наслоением интеркуррентных инфекций вирусной и бактериальной природы, неизученность механизмов формирования специфического иммунитета во взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями, характером иммунологического реагирования детей на коклюшную инфекцию (Th1 и Th2- пути иммунного ответа) определили актуальность выбранного научного исследования. Развитие вторичного иммунодефицита в ходе инфекционного процесса при коклюше определило целесообразность применения в комплексной терапии некоторых иммуномодуляторов с противовирусной активностью. Кроме того, в диссертационной работе отражены результаты изучения различных параметров иммунного ответа, что позволяет лучше понять патогенетические различия между благоприятным и неблагоприятным течением коклюша в различные периоды заболевания. Особое внимание уделяется оценке характера цитокиновой регуляции при коклюше, учитывая, что работы, касающиеся изучения изменений цитокинового профиля при этой инфекции, единичны [Панасенко Л.М., 2005; Бабаченко И.В., 2007; Епифанцева Н.В., 2011;].

Основные научные результаты в рамках требований к кандидатским результатам. Диссертант в своей работе четко определила цель исследования, которая была направлена на изучение клинико-иммунологических особенности коклюша у детей, совершенствование терапии и разработку критериев прогноза заболеваемости и обоснование эффективности программы лечения. Достижению диссертантом представленной цели в работе помогли четко сформулированный задачи, которые автором грамотно определены с учётом актуальности проблемы. Результаты исследования изложены на 118 страницах компьютерного текста, состоящего из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав

результатов собственных исследований, заключения, обсуждения результатов, рекомендаций по практическому использованию результатов, списка литературы и опубликованных работ. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 6 рисунками. Список литературы состоит из 140 источников, из них 94 отечественных и 45 на иностранных языках. Работа выполнялась на кафедре детских инфекционных болезней ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Во введении изложена актуальность проблемы, чётко сформулированы цель и задачи исследования и основные положения, выносимые на защиту. Указаны научная новизна, практическая ценность и шаги реализации поставленных задач.

В главе I, обозначенной как обзор литературы, автором изучены и проанализированы 140 научных источников, которые наглядно демонстрируют масштабы проблемы. Рассмотрены современные данные о коклюшной инфекции, клинических особенностях, диагностики и лечения данной патологии у детей. Автор указывает на целесообразность изучения некоторых параметров иммунной системы (клеточно-гуморальных факторов защиты, цитокинового профиля), так как развивающееся состояние иммунодефицита при данной патологии обуславливает повышенный риск присоединения интеркуррентных инфекций и неблагоприятных исходов.

Глава II включает в себя материал, объём и методы исследования. Исследования проводились на базе детских инфекционных отделений ГМЦ №1 г. Душанбе. Клинический материал включает 244 больных коклюшем. Представлена методика исследования клеточного (процентное содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций) и гуморального звеньев иммунитета (иммуноглобулинов классов А, М и G), некоторых ключевых плазменных цитокинов (IL-6, IL-4, IFN- γ). Все исследования проведены в зависимости от возраста детей, форм тяжести болезни и в динамике инфекционного процесса. Реализация поставленной цели и задач проведена с помощью современных и информативных методов исследования. Полученные данные обработаны современными методами статистического анализа.

Главы III-V посвящены результатам собственного исследования, где представлены возрастная клиническая характеристика коклюшной инфекции у детей, выделены основные маркеры для использования их в ранней клинической диагностике; иммунных нарушений и цитокинового статуса в динамике инфекционного процесса и в зависимости от формы тяжести болезни в сравнении с показателями практически здоровых детей. Кроме того, отражена эффективность иммунных препаратов с противовирусной активностью в комплексном лечении детей при коклюше, основанной на анализе характера иммунных сдвигов и параметров цитокинового профиля. Результаты исследования статистически выверены современными методами

статистического анализа. Представляет интерес возрастная динамика клинико-иммунологических нарушений, позволяющих обосновать целесообразность применения иммуномодуляторов направленного действия при данной патологии.

Установлено, что коклюш характеризуется депрессией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которая зависела от тяжести патологического процесса. Показано, что характер иммунного ответа при коклюше у детей различных возрастных групп отражает потенциальные возможности их иммунной системы. С увеличением возраста больных кардинально менялся характер иммунологического реагирования, повышался уровень Т-лимфоцитов и активировалось гуморальное звено, что проявлялось повышением синтеза ранних антител IgA и IgM.

Выявлено, что концентрация провоспалительного цитокина (ИЛ-6) была достоверно увеличена в периоде разгара и реконвалесценции, преимущественно при тяжёлой форме болезни по сравнению с контрольной группой. В тоже время противовоспалительный цитокин (ИЛ-4) в периоде разгара и реконвалесценции при тяжёлой форме был достоверно снижен, по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы, с тенденцией к повышению к периоду реконвалесценции, а при среднетяжёлой форме болезни находился в пределах нормы. Концентрация ИФН- γ была сниженной во всех периодах и при всех формах тяжести коклюша, что свидетельствует о тяжести течения данной инфекции и рассматривается как важный иммунологический маркер неблагоприятного течения коклюша у детей.

Наличие иммунодефицитного состояния при коклюше у детей явилось поводом для включения в комплексную терапию коклюша современных иммуотропных препаратов направленного действия и позволило добиться более ранней нормализации нарушенных иммунорегуляторных механизмов и цитокинового статуса.

В заключении автор проводит обсуждение полученных результатов исследования, которые свидетельствуют о том, что коклюш у детей на современном этапе протекает типично, сохраняя свою клиническую картину в зависимости от тяжести и возраста больных. Развитие тяжёлых форм болезни с осложнениями со стороны ЦНС и органов дыхания, в основном, наблюдаются у детей грудного и раннего возрастов в связи с развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Полученные результаты проведённого исследования иммунного статуса больных коклюшем детей в зависимости от тяжести и периода болезни свидетельствовали о депрессии клеточного и гуморального звеньев иммунитета, степень которой зависела от тяжести патологического процесса и потенциальных возможностей возрастных изменений иммунной системы детей. Полученные достоверные данные показали развивающиеся более глубокие нарушения со стороны иммунной системы при коклюше при тяжёлых формах болезни и у детей первого года жизни, что согласуется с данными других

исследователей. С увеличением возраста кардинально менялся характер иммунологического реагирования, повышался уровень Т-лимфоцитов и активировалось гуморальное звено, проявляющееся в повышение синтеза ранних антител IgA, M и G, что в свою очередь определяет развитие легких и среднетяжелых форм болезни у детей старших возрастных групп. Показан более лучший иммунный ответ у детей данного возраста с гладким течением патологического процесса. Представлены сравнительные данные с результатами других научных исследований. Высокая концентрация плазменного провоспалительного цитокина ИЛ-6 при тяжёлых формах болезни и низкая продукция сывороточного ИФН- γ , а также снижение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 по сравнению со здоровыми детьми определили характер течения инфекционного процесса.

Установленные клинико-иммунологические сдвиги, а также характер цитокинового статуса явились главным критерием оценки степени тяжести и прогноза при коклюшной инфекции у детей. Получено убедительное обоснование применения иммунокорректирующей терапии, с целью восстановления нарушенных иммунных сдвигов и предупреждения наслоения интеркуррентных инфекций респираторного тракта.

Выводы и практические рекомендации сформулированы чётко и понятно, обоснованы полученными результатами исследований, отражают суть выполненной работы.

Содержание автореферата полностью отражает все основные аспекты представленной диссертационной работы. Принципиальных замечаний по существу выполненной работы нет. Диссертация доступна, информативна, представляет современную информацию, вместе с тем выполненный объем исследований сложен и является результатом длительной кропотливой работы исследователя, а практические рекомендации имеют большой выход в практику и служат улучшению здоровья детей при данной патологии.

3. Личный вклад диссертанта. Автором лично были выполнены отбор больных, курирование всех больных по теме диссертации, подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан план исследования. Также были проведены оценка иммунного и цитокинового профиля у больных коклюшем. Вся полученная информация систематизирована, обработана статистически и проанализирована автором.

4. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (нового положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации чётко отражают поставленные задачи, которые обоснованы и логически соответствуют результатам проведённых исследований.

Направление исследования правильно выбрано, способы его реализации соответствуют поставленным задачам и целям исследования. Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и заключения обеспечивались комплексностью применения современных, информативных методов исследования и новых доступных технологий, достаточным объёмом материала, позволяющих получить статистически достоверные результаты с тщательным теоретическим и практическим их обобщением.

Выводы и рекомендации основаны на научном исследовании клинико-иммунологических и лабораторных данных, а также результатов терапии коклюша иммуномодулирующими препаратами с противовирусной активностью.

Научная новизна и практическая значимость работы. Научная новизна проведенного диссертационного исследования не вызывает сомнений. Впервые в Республике Таджикистан были проведены изучение клинических особенностей коклюшной инфекции в различных возрастных группах во взаимосвязи с характером иммунного ответа, а также комплексное изучение показателей клеточно-гуморальных факторов защиты в зависимости от возраста больных, тяжести болезни и в динамике инфекционного процесса. Установлено, что коклюш характеризуется депрессией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, степень которого зависела от тяжести патологического процесса. Показано, что характер иммунного ответа при коклюше у детей различных возрастных групп отражал потенциальные возможности их иммунной системы. С увеличением возраста больных кардинально менялся характер иммунологического реагирования, повышался уровень Т-лимфоцитов и активировалось гуморальное звено иммунитета.

Впервые в Республике Таджикистан проведено изучение состояние цитокинового статуса в динамике заболевания в зависимости от тяжести болезни, а также верификация болезни современными методами лабораторной диагностики - ПЦР. Установлено, что концентрация провоспалительного цитокина (ИЛ-6) была достоверно увеличена в периодах разгара и реконвалесценции, преимущественно, при тяжёлой форме болезни по сравнению с контрольной группой, за исключением противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), который в периодах разгара и реконвалесценции при среднетяжёлой форме болезни находился в пределах нормы, а при тяжёлой форме в периоде разгара данный цитокин был достоверно снижен, по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы, с тенденцией к повышению к

периоду реконвалесценции и низкий уровень ИФН γ , при всех формах тяжести коклюша, что свидетельствует о характере течения данной патологии и возможности наложения интеркуррентных инфекций.

Совершенствована комплексная иммунохимиотерапия коклюшной инфекции у детей с применением иммуностропных препаратов направленного действия.

Полученные результаты работы послужили поводом для предложения в практическое здравоохранение возрастных клинических и иммунологических маркёров коклюшной инфекции и предложено считать информативным методом диагностики – ПЦР, а также необходимость проведения комплексной терапии с включением иммуномодуляторов с противовирусной активностью в возрастной группе детей до 1 года жизни и у детей раннего возраста и дошкольных возрастов и полиоксидония – в старшей возрастной группе.

5. Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 в рецензируемых научных журналах, входящих в ВАК РТ. Опубликованные работы достаточно полно отражают сформулированные в диссертации основные положения, результаты, выводы и заключение. Количество и качество опубликованных работ соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и доктора философии PhD, по направлению 6D 110100 – Медицина.

6. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

7. Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные результаты используются в практической работе детских инфекционистов и педиатров, а также в учебный процесс кафедр детских инфекционных болезней, инфекционных болезней и детских болезней ГОУ "ТГМУ им. Абулали ибни Сино".

8. Вопросы и предложение диссертанту:

- 1) Как Вы считаете, с чем связан отказ от прививок против коклюша в Таджикистане?
- 2) Каковы перспективы включения второй ревакцинации против коклюша в календарь профилактических прививок Таджикистана?

Заключение

Таким образом, диссертация Маджоновой Манижи Джумаевны на тему «Коклюш у детей: клинико-иммунологические особенности, совершенствование терапии»,

выполненная на базе детских инфекционных отделений ГМЦ №1 имени Ахмеда Карим г. Душанбе под руководством д.м.н., доцента Ходжаевой Нигины Мурадовны является самостоятельным, законченным научным исследованием, имеющим научное и практическое значение, содержит решение актуальной научной задачи - впервые в Республике Таджикистан проведено комплексное исследование клинико-иммунологических особенностей и цитокинового статуса при коклюшной инфекции у детей; определены достоверные лабораторные показатели для прогнозирования и ранней диагностики и совершенствована терапия коклюша у детей.

Работа Маджоновой М.Дж. по своей актуальности, уровню проведенных исследований, новизне полученных результатов, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям «Типового положения о диссертационных советах», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 26 ноября 2016 года, №505, предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук и может быть представлена к публичной защите в диссертационный совет 6D.KOA-010, а её автор достоин присвоения учёной доктора философии PhD по специальности 6D110100- Медицина 14.01.09- Инфекционные болезни.

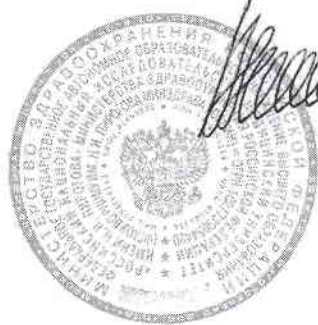
*Заведующий кафедрой инфекционных
болезней у детей, д.м.н., профессор,
14.01.09 – Инфекционные болезни*



Шамшева Ольга Васильевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шамшевой О.В. удостоверяю.

*Ученый секретарь,
к.м.н., доцент*



Демина О.М.