

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук А. М. Иванова на диссертационную работу Эрматовой Фотимы Абдужалиловны «Диагностика ранних форм сифилиса на основе определения специфических иммуноглобулинов класса М (клинико-лабораторное исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни

Актуальность проблемы. Российская Федерация относится к странам с высоким уровнем заболеваемости населения сифилисом: показатели официальной государственной статистической отчетности Министерства здравоохранения России за последние 20 лет существенно превышают аналогичные показатели в развитых странах Европы и США. При этом структура заболеваемости сифилисом у вновь выявляемых больных в России демонстрирует значительное преобладание ранних клинических форм заболевания, характеризующихся высокой эпидемиологической опасностью.

Особенности клинических проявлений целого ряда форм сифилиса у человека определяют главенствующую роль лабораторных методов исследования в их выявлении и диагностике. В этой связи тема диссертационной работы, исследованная автором, в высокой степени актуальна и своевременна, она направлена на практическое решение важнейшей народно-хозяйственной проблемы.

Цель исследования заключается в совершенствовании диагностики ранних клинических форм сифилиса на основании изучения информативности медицинских технологий определения специфических иммуноглобулинов класса М к антигенам *T. pallidum*.

Поставленные в работе задачи, вполне адекватны и способствовали

достижению сформулированной цели:

1. Оценить частоту применения современных иммунохимических методов исследования для ранней диагностики сифилиса в медицинских организациях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации.

2. Для диагностики клинических форм сифилиса изучить информативность использования результатов иммуноферментного анализа, реакции непрямой иммунофлюоресценции и линейного иммуноблоттинга с определением трепонемоспецифических антител класса М (по ГОСТ Р 53022.3-2008) на примере наборов реагентов российского производства.

3. У больных сифилисом первичным изучить особенности содержания в крови антител классов М и G к антигенам *T. pallidum* с использованием метода линейного иммуноблоттинга.

4. У пациентов, получивших специфическое лечение по поводу ранних форм сифилиса, изучить длительность циркуляции в крови трепонемоспецифических иммуноглобулинов класса М.

5. Разработать алгоритм обследования пациентов для диагностики ранних клинических форм сифилиса с использованием современных иммунохимических методов исследования на основе определения IgM к антигенам *T. pallidum*.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость.
Выполненная диссертантом работа содержит несколько позиций научной новизны.

Впервые оценена частота использования в дерматовенерологических организациях субъектов Российской Федерации современных иммунохимических методов исследований (ИФА, РИФ и ИБ) с определением специфических IgM и IgG дифференцированно или суммарно (IgG+IgM+IgA) для диагностики ранних форм сифилиса.

Впервые установлено, что на начальных этапах развития патологического процесса при сифилисе у больных преобладает гуморальный ответ к одному из антигенов *T. pallidum* (TpN15, TpN17, TmpA и TpN47), применяемых в современных лабораторных исследованиях, и определена частота встречаемости в популяции разных вариантов иммунного гуморального ответа.

Важнейшим из положений, характеризующихся научной новизной, безусловно, является то, в котором впервые охарактеризована клиническая информативность по ГОСТ Р 53022.3-2008 применения современных IgM-модификаций ИФА, РИФ и ИБ при диагностике сифилиса; существенной особенностью работы является выбор для исследования наборов реагентов российского производства, что особенно важно на современном этапе.

Впервые в работе также разработан алгоритм применения изучавшихся современных иммунохимических методов определения трепонемоспецифических IgM с целью диагностики раннего сифилиса, основанный на полученных в работе показателях клинической информативности этих методов и особенностях гуморального иммунитета при первичном сифилисе.

Практическая ценность диссертации заключается в том, что установленные показатели клинической информативности изучавшихся иммунохимических лабораторных методов с выявлением специфических IgM к *T. pallidum* (ИФА, РИФ_{abc} и ИБ) позволили осуществить ранжирование их для выбора наиболее чувствительного метода исследования с целью диагностики раннего сифилиса, и, особенно, сифилиса первичного и вторичного.

Применение разработанного алгоритма обследования пациентов современными иммунохимическими методами для определения трепонемоспецифических антител класса М направлено на своевременную

диагностику ранних клинических форм сифилиса при оказании специализированной медицинской помощи по профилю дерматовенерология.

Учет вариативности развития первичного гуморального иммунного ответа на антигены бледной трепонемы (TpN15, TpN17, TmpA и TpN47) у больных первичным сифилисом необходимо учитывать при оценке результатов иммунохимических исследования при диагностике сифилиса.

Степень обоснованности и достоверности результатов, положений и выводов, сформулированных в диссертации Эрматовой Ф.А., определяются теоретическим анализом проблемы, репрезентативным объёмом выборок обследованных пациентов, достаточным количеством выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования и адекватным статистическим анализом данных. Группы пациентов были выбраны в соответствии с клиническими задачами, для решения которых предназначены оцениваемые тесты.

В работе использованы современные лабораторные методы диагностики уrogenитальных инфекций. Результаты исследований статистически обработаны с привлечением современных методов статистического анализа. Положения и выводы диссертации непосредственно вытекают из полученных данных.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации, высокое. Автор лично участвовала в планировании и организации работы, проведении большей части лабораторных исследований, обработке, анализе, обобщении и представлении полученных данных.

Оценка основного содержания работы. Диссертация составлена в традиционном стиле, изложена на 168 страницах; она включает в свой состав: введение, 7 глав исследований (обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, результаты собственных

позволило провести оценку их диагностической информативности.

При обследовании больных первичным сифилисом была установлена более высокая клиническая чувствительность ИФА_{IgM} - 97,47%, а также РИФ_{абс}-IgM - 95,89%. В то время как при сифилисе вторичном наиболее высокой клинической чувствительностью характеризовался только ИФА_{IgM} - 93,66%. Учет полученных показателей позволили рекомендовать эти методы для практического применения с целью диагностики соответствующих форм сифилиса.

Одновременно подтверждена недостаточная клиническая чувствительность IgM-методов - ИФА_{IgM} и РИФ_{абс}-IgM - при всех форм скрытого сифилиса (раннего - 62,28 и 53,93%; неуточнённого как ранний или поздний - 53,23 и 42,11% и позднего - 15,63 и 26,09% соответственно), что, по мнению диссертанта, делает их применение с целью диагностики скрытого сифилиса необоснованным.

Аналогичные сравнительные исследования диагностической информативности иммуноблоттинга с определением специфических IgM и IgG у 76 больных сифилисом первичным представлены в материалах главы V. Показатель клинической чувствительности ИБ-IgM у больных первичным сифилисом - 85,53% был ниже, чем показатель ИБ-IgG - 92,11%.

Детализация результатов определения в крови больных антител к разным антигенам в структуре иммуносорбента для иммуноблоттинга позволила диссертанту установить последовательность проявления иммунной реактивности при первичном сифилисе. Показано, что в 65,79% синтез антител класса М дебютирует в отношении TrpA, в 22,37% - к TrN17, в 9,21% - к TrN47 и в 2,63% случаев - к TrN15. Значимость определения антител к антигену TrN38 не подтверждена.

Наблюдалась определенная симметрия последующего переключения в антителогенезе с участием иммуноглобулинов класса G, что подтвердило

справедливость выявленных тенденций в характере иммунологической реактивности и проявлении иммунодоминантных свойств изучавшихся антигенов.

Изучение значимости выявления специфических иммуноглобулинов класса М при диагностике раннего сифилиса с применением современных IgM-методик было бы не полным без анализа длительности циркуляции антител этого класса после адекватной антимикробной терапии. В главе VI диссертации представлены результаты такого исследования с образцами крови, полученными от 341 больного ранним сифилисом в разные сроки клинико-серологического наблюдения после терапии цефтриаксоном или бензатина бензилпенициллином. Не установлено достоверных коррелятивных связей в торможении выработки антител класса М в зависимости от применявшегося вида адекватной терапии, осуществлявшейся в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными специалистами Российского общества дерматовенерологов и косметологов.

Установлено, что снижение выработки антител класса М и уменьшение количества положительных результатов после лечения происходит постепенно, процесс завершается в течение 3 лет наблюдения.

На основании полученных результатов диссертантом разработаны рекомендации по применению изучавшихся IgM-методик для диагностики раннего сифилиса с учетом их диагностической информативности и особенностей развития гуморального ответа при первичном сифилисе, что представлено в главе VII.

Полученные в работе результаты лабораторных исследований для их анализа и выявления закономерностей их изменения в соответствующих разделах представлены в виде таблиц и графиков, что позволило определить направления последующего статистического подтверждения установленных явлений.

Выводы диссертации вытекают из полученных фактических данных, соответствуют поставленной цели и задачам диссертационного исследования, но излишне подробны и перегружены цифровыми показателями. В работе прослеживается необходимая логика изложения от описания предшествовавшего началу исследования состояния вопроса к разработке цели и задач по его изучению, описанию полученных фактических данных, их анализу и представлению умозаключений в виде выводов. Текст работы написан грамотным научным языком.

По тексту диссертационной работы были выявлены отдельные стилистические неточности и опечатки.

По материалам диссертации было опубликовано 9 научных работ, из них 5 - в изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Необходимо отметить полному отражения в тематике публикаций результатов выполненной научной работы.

Результаты работы доложены и обсуждены на региональных научно-практических конференциях, V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов (г. Казань, 2013), VIII Международной (XVII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2013).

Результаты проведенных исследований включены в учебные программы на циклах общего и тематического усовершенствования в системе последипломной подготовки врачей дерматовенерологов и врачей клинической лабораторной диагностики в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, а также в курсе подготовки студентов и ординаторов на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

Разработанный алгоритм обследования с использованием современных методов определения трепонемоспецифических антител класса М применяют в консультативно-диагностическом центре ФГБУ

«ГНЦДК» Минздрава России при диагностике раннего сифилиса.

Диссертация оформлена аккуратно, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков.

Автореферат построен в соответствии со структурой диссертации и полностью отражает ее основные результаты и выводы.

Работа Ф.А. Эрматовой производит впечатление тщательного и кропотливого труда, выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне и заслуживает высокой оценки. Выявленные замечания не затрагивают существа работы.

В целом, оценивая диссертационную работу Ф. А. Эрматовой следует отметить, что она посвящена актуальному и недостаточно изученному разделу дерматовенерологии – обеспечению своевременной диагностики раннего сифилиса путем использования результатов IgM-модификаций современных методов лабораторных исследований. Полученные в работе результаты имеют важное практическое значение и могут быть использованы не только дерматовенерологами, но и специалистами клинической лабораторной диагностики. Работа является законченным научно-исследовательским трудом, содержащим решение актуального научного вопроса.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Вопрос: В чем заключается принцип выявления антитрепонемных IgM в изученном диссертантом диагностическом подходе и его отличие от методики 19S-FTA-абс.?

Заключение.

Диссертационное исследование Эрматовой Фотимы Абдужалиловны «Диагностика ранних форм сифилиса на основе определения специфических иммуноглобулинов класса М (клинико-лабораторное исследование)», является оригинальной, самостоятельной, законченной

научно-исследовательской работой, в которой достигнуто новое решение научной задачи, заключающейся в оптимизации обследования пациентов с целью диагностики раннего сифилиса с применением результатов современных методов определения трепонемоспецифических иммуноглобулинов класса М, что имеет важное значение для кожных и венерических болезней и практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, практическому значению, объему выполнения исследований, по степени использования современных методов диагностики и оформлению научная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам диссертант достоин присуждения искомой учёной степени по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой клинической биохимии

лабораторной диагностики

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

доктор медицинских наук профессор

А.М. Иванов



27 апреля 2015 г.

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

Начальник
Военно-медицинской
Академии
Подполковник

