

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Иванова Константина Сергеевича на диссертацию Бухалко Марины Александровны: «**Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей**», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09-инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационное исследование М.А. Бухалко посвящено одной из наиболее актуальных и тяжелых инфекционных патологий детского возраста – энцефалитам. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота регистрации энцефалитов ежегодно составляет 7-9 случаев на 100 тысяч населения, а в эпидемически неблагоприятных регионах достигает 30 случаев на 100 тысяч населения, при этом на детский возраст приходится до 75 % всех случаев. Высокий уровень летальности, частота тяжелых резидуальных последствий ставит проблему на первое место по поиску предикторов неблагоприятного течения заболевания уже на ранних сроках заболевания для решения вопроса о выборе оптимальной тактики терапии.

С низким статусом витамина D как в детском возрасте, так и среди взрослого населения ассоциированы более раннее развитие и тяжелое течение различных патологических состояний, включая многие воспалительные и инфекционные заболевания, что актуализирует исследование обеспеченности витамином D детей с энцефалитами. Кроме того, не менее актуальным на сегодняшний день является изучение молекулярно-генетических факторов метаболизма витамина D, таких как полиморфизм гена его рецептора, с которым также связывают развитие и неблагоприятное течение различных воспалительных заболеваний человека.

Приоритетное значение в последние годы имеет исследование различных нейроспецифических белков, как маркеров тяжести повреждения нервной ткани, при различных воспалительных и травматических заболеваниях центральной нервной системы, что приобретает особую актуальность при энцефалитах у детей.

В связи с этим, диссертационная работа М.А. Бухалко, целью которой являлось уточнение роли витамина D, полиморфизма гена его рецептора и нейроспецифических белков в патогенезе энцефалитов у детей для совершенствования прогноза характера течения заболевания является актуальной и имеет большое значение для практической медицины.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования заключается в том, впервые автором была представлена характеристика уровня метаболита витамина D 25(OH)D как в сыворотке крови, так и цереброспинальной жидкости у детей с энцефалитами инфекционной природы. Установлено, что в 100 % случаев у детей с энцефалитами имели место дефицит и недостаточность витамина D, при этом выявлена корреляционная связь между степенью тяжести заболевания и степенью дефицита витамина D. Впервые обнаружено, что у детей с энцефалитами в цереброспинальной жидкости имел место высокий уровень

25(OH)D, степень повышения которого коррелировала с неблагоприятным течением заболевания. Впервые в работе автором дана характеристика BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D у детей с энцефалитами, при этом выявлено негативное влияние гомозиготного носительства аллеля G (GG) данного полиморфизма на степень тяжести заболевания. Впервые установлено, что неблагоприятное течение энцефалита ассоциировано с максимальным повышением уровня основного белка миелина, белка S100 и глиального фибриллярного кислого белка в цереброспинальной жидкости. На основании полученных в ходе исследования данных автором установлены критерии неблагоприятного течения энцефалита на ранних сроках заболевания, приводящие к развитию тяжелых резидуальных последствий.

Теоретическое и практическое значение результатов исследования, внедрение в практику

Значимость полученных автором диссертационной работы результатов для науки и практики состоит в том, что на основании установленных лабораторных критериев неблагоприятного течения энцефалита разработана математико-статистическая формула, позволяющая уже на ранних сроках заболевания прогнозировать неблагоприятное течение энцефалита, что позволит оптимизировать тактику терапии и дифференцировать подходы к рекомендациям по диспансерному наблюдению пациентов в период реконвалесценции.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования и основные положения работы были доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях различного уровня. Основные положения диссертации используются в лекциях, семинарах и практических занятиях на кафедре инфекционных заболеваний у детей и на кафедре неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» ((197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; <http://www.niidi.ru>, e-mail: niidi@niidi.ru, 8(812)234-60-04), в Государственном автономном учреждении здравоохранения «Набережно-Челнинская инфекционная больница» (423832, Республика Татарстан, г. Набережные Челны, пр-кт. Московский, д. 85, <http://www.virusbol.ru>, e-mail: infbol@mail.ru, +7 (855) 258-54-78).

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ. Из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Получен 1 патент на изобретение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Анализ диссертационной работы показал высокую степень достоверности, обоснованности и новизны всех научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором проведен детальный анализ 58 историй детей с энцефалитами, с применением современных методов клинко-лабораторной и инструментальной диагностики. Репрезентативный объем исследований, корректный статистический анализ определяют достоверность полученных результатов.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертационное исследование М.А. Бухалко изложено в классической манере, представлено в виде рукописи, изложенной на 118 страницах компьютерного текста, включающей в себя введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертационное исследование оформлено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Высшей аттестационной комиссией к диссертациям на соискание степени кандидата наук. Текст иллюстрирован 20 таблицами, 2 рисунками. В списке литературы содержится 201 источник - 57 отечественных, 144 зарубежных.

Введение обосновывает актуальность изучения обеспеченности витамином D, полиморфизма гена его рецептора и уровня нейроспецифических белков при энцефалитах у детей.

В первой главе автором представлен анализ литературы по исследуемой теме. Подробно рассматриваются этиологические, эпидемиологические и клинические аспекты энцефалитов у детей, проводится глубокий анализ современных представлений о роли витамина D и полиморфизма гена его рецептора в патологии человека, дается представление о диагностическом значении различных нейроспецифических белков при воспалительных заболеваниях человека.

Во второй главе представлена общая характеристика обследованных пациентов, подробно описаны применяемые в работе методы исследования: клинко-неврологический мониторинг, лабораторные методы, методы нейровизуализационной диагностики, методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены основные клинко-лабораторные характеристики энцефалитов у детей в зависимости от этиологии, характера течения, степени тяжести заболевания, охарактеризованы исходы заболевания. Особый интерес представляют результаты анализа содержания нейроспецифических белков в цереброспинальной жидкости и в сыворотке крови при энцефалитах у детей, выявившие связь между степенью повышения ОБМ, белка S100 и GFAP в цереброспинальной жидкости и неблагоприятным течением заболевания.

Четвертая глава посвящена результатам исследования содержания метаболита витамина D 25(OH)D в сыворотке крови и цереброспинальной

жидкости в зависимости от степени тяжести и характера течения энцефалита. В ней также дана характеристика BsmI полиморфизма гена рецептора витамина D в зависимости от степени тяжести и характера течения заболевания. Проведенный автором анализ полученных данных позволил установить низкий статус витамина D у всех детей с энцефалитами. При этом заслуживает внимания установленная связь между степенью дефицита витамина D и степенью тяжести заболевания, а также между степенью повышения уровня 25(OH)D в цереброспинальной жидкости и неблагоприятным течением энцефалита.

В пятой главе представлена разработанная на основе полученных лабораторных данных математико-статистическая модель прогнозирования характера течения энцефалитов у детей, которая включает в качестве прогностических критериев уровень метаболита витамина D 25(OH)D и таких нейроспецифических белков, как GFAP и белок S100 в цереброспинальной жидкости.

В заключении проводится сопоставление полученных результатов с имеющимися литературными данными и приводится современная концепция патогенеза энцефалитов у детей.

Сформулированные автором выводы, выносимые на защиту, логично следуют из результатов анализа материалов исследования, соответствуют поставленной цели и задачам. Разработанные автором практические рекомендации четкие и имеют выраженную практическую направленность.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Автореферат содержит все необходимые разделы, в которых в полном объеме представлено обоснование основных положений и результатов диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеются незначительные стилистические и технические погрешности, которые не влияют на положительную оценку проведенной работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В ходе анализа диссертации возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. С чем связана высокая распространенность дефицита витамина D у детей с энцефалитами?
2. Получали ли дети с выявленным дефицитом витамина D терапию колекальциферолом и учитывалось ли это в работе?

Заключение

Диссертационная работа Бухалко Марины Александровны на тему «Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей», представленная к защите по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны, является завершенным научным квалификационным исследованием, имеющим большое научное и практическое значение в решении актуальной задачи

инфектологии – раннее прогнозирование тяжести течения и исходов энцефалитов у детей и полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии
и тропических заболеваний)

Федерального государственного бюджетного
военного образовательного учреждения высшего
образования «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации
8 (911)027-29-89

К.С. Иванов

К.С. Иванов
(Константин Сергеевич Иванов)

Подлинность подписи Иванова К.С. заверяю.



И.С. Баленко

« 25 » марта 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации
(194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;
тел.: 8 (812)292-32-01, сайт: <http://www.vmeda.org>; e-mail: vmeda-na@mail.ru)