

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника

Военно-медицинской академии

по научной работе

доктор медицинских наук доцент

Е.В. Ивченко



« 15 » 10 2021 г.

рег. № 4/16/956

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Марковой Ксении Витальевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования и ее связь с отраслями науки и практической деятельности

Диссертационная работа Марковой Ксении Витальевны «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей» посвящена актуальной социально-значимой проблеме медицины, обусловленной повсеместным распространением менингококковой инфекции, изменением серогруппового пейзажа *Neisseria meningitides* (Nm), полиморфизмом клинических проявлений, тяжелыми последствиями у выживших в 10–20 % случаев и сохраняющейся высокой летальностью (в 2020 г. составила 12 %), несмотря на отработанную тактику ведения. Известно, что дети болеют генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в 5 раз чаще, чем взрослые, а среди них

группой наиболее высокого риска являются дети в возрасте 0–4 года. Тем не менее самые высокие показатели заболеваемости ГФМИ среди подростков и взрослых отмечены в возрастной группе 15–19 лет. Совершенно очевидно, что непрерывная изменчивость штаммов Nm способствует появлению новых вирулентных и/или эпидемически опасных клонов Nm, характеризующихся разнообразным характером течения заболевания и исходов. В связи с чем многие аспекты патогенеза ГФМИ и их осложнений, особенно в зависимости от причинно-значимой серогруппы Nm, несмотря на многочисленные исследования, остаются неизученными. До сих пор особый интерес представляет поиск предикторов осложненного течения ГФМИ и неблагоприятных исходов в зависимости от степени тяжести ГФМИ, а также причинно-значимой серогруппы Nm, вызвавшей заболевание. Научное решение этого вопроса имеет значение для усовершенствования тактики ведения и профилактики развития тяжелого течения заболевания, увеличения выживаемости. Все выше сказанное подтверждает актуальность данной работы для практического здравоохранения.

Рецензируемая работа выполнена на высоком научном и методическом уровне на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-исследовательский центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны.

Цель и задачи, сформулированные в диссертации, носят комплексный и взаимосвязанный характер, полностью соответствуют области научной специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни. По их содержанию и логике построения, сведениям о степени разработанности темы исследования можно представить глубину и этапность диссертационной работы.

Научные положения диссертации, а также сделанные на их основе выводы и рекомендации автором достаточно обоснованы. Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативным объемом выборок

пациентов, применением современных валидных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы, логично вытекают из полученных в ходе исследования результатов. В целом работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Автореферат отражает содержание работы. Диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, оформлены в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Личный вклад автора в исследование. К.В. Марковой самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по диссертационной работе, результат которого представлен в обзоре литературы. Личное участие автора заключалось в организации всех этапов исследования. Автор лично осуществлял курирование большинства пациентов с ГФМИ с момента госпитализации в стационар и катамнестически в течение 1-3 лет. Автор принимал участие в организации проведения лабораторных исследований (забор материала, подготовка материала к исследованию, участие в исследовании). Автором лично проведена статистическая обработка и обобщение результатов исследования, написание текста диссертации, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что автором на основании полученных данных в ходе исследования установлено, что клинико-лабораторные особенности ГФМИ у детей зависят от генотипических и фенотипических особенностей возбудителя.

Показано, что изменение плазменного звена гемостаза у пациентов с ГФМИ не зависит от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание, а коррелируют со степенью тяжести заболевания, выраженная степень которых отмечается при крайне тяжелой степени тяжести.

Автором установлено, что степень выраженности повреждения сосудистого эндотелия и наличие фенотипических маркеров CD31+ в ЦСЖ определяются тяжестью болезни. Наличие у детей с ГФМИ тяжелой степени тяжести CD31+ клеток в ЦСЖ подтверждают выраженное повреждение эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов интракраниального русла, что приводит к негладкому течению болезни.

Автором на основании морфологической диагностики установлены основные причины летальных исходов у пациентов с ГФМИ. Установлено, что органые изменения у детей с ГФМИ, вызванные различными серогруппами Nm, имеют как общие черты, так и различия.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Полученные автором результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о течении ГФМИ у детей. Доказано, что клиничко-лабораторные особенности ГФМИ у детей зависят от генотипических и фенотипических особенностей возбудителя. Доказано, что фенотиповой клеточный состав ЦСЖ, состояние плазменного звена гемостаза и степень повреждения эндотелия кровеносных сосудов при ГФМИ у детей не зависят от серогруппы Nm, а имеют прямую корреляционную связь со степенью тяжести заболевания. Наиболее выраженные изменения имеют место при крайне тяжелой степени тяжести. Доказано, что патоморфология органых изменений у детей с ГФМИ, вызванных различными серогруппами Nm, имеет как общие черты, так и различия.

Результаты исследований внедрены в практику работы отделений нейроинфекций и органической патологии нервной системы и интенсивной терапии и реанимации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Ленинградское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская клиническая больница» и Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница №8», город

Челябинск. В дальнейшем вполне обосновано использование результатов данного исследования как в практической работе медицинских учреждений, так и в учебном процессе на кафедрах повышения квалификации врачей разных специальностей и в высших учебных заведениях медицинского профиля.

Структура и содержание работы

Представленная диссертационная работа Марковой Ксении Витальевны «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей» написана в традиционном стиле, материал изложен на 134 страницах машинописного текста на русском языке и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 23 рисунками. Список цитируемой литературы включает 168 источников, из них 49 отечественных и 119 иностранных публикаций.

Результаты, полученные при выполнении данной работы, широко представлены в открытой печати. По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Выдан патент на изобретение № 2019123073 от 17.07.19г. «Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности». По результатам работы получен диплом I степени за постерный доклад «Инновации в лечении генерализованных форм менингококковой инфекции у детей, протекающих с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности» на конкурсе молодых ученых XVIII Конгресса детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»
(Москва, 2019г.).

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации, дает полное представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, положения и выводы. Основные положения диссертации широко и достаточно представлены в публикациях. Опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Основные положения диссертационной работы рекомендуется широко применять в любых медицинских учреждениях, оказывающих помощь детям, а также учебно-педагогической деятельности высших учебных заведений и последипломного образования, в научно-клинических центрах педиатрического профиля. Результаты диссертационного исследования получили признание на государственном уровне в виде полученного патента на изобретение. Основные положения диссертационного исследования используются в лекциях, семинарах и практических занятиях в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Замечания по работе.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет. Имеющиеся стилистические погрешности в тексте диссертации не снижают ее значимость на общее положительное впечатление о работе.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В процессе рецензирования к автору возникли следующие вопросы:

1. Каким образом установленная Вами корреляция между повреждением сосудистого эндотелия и нарушением плазменного звена

гемостаза может способствовать оптимизации терапии пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции?

2. Встречали ли Вы в литературе данные, свидетельствующие о различиях морфологических органных изменений при генерализованных формах менингококковой инфекции в зависимости от серогруппы менингококка?

Заключение

Диссертационное исследование Марковой Ксении Витальевны «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей», выполненная в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» под научным руководством доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации клинико-лабораторной диагностики генерализованных форм менингококковой инфекции у детей, имеющей важное значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, объему выполненных исследований и новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016г. «О внесении изменений в положение о присуждении научных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Маркова Ксения Витальевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 Инфекционные болезни.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Марковой К.В. обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (протокол № 1 от 21 сентября 2021 года).

Профессор кафедры инфекционных болезней
(с курсом медицинской паразитологии
и тропических заболеваний)

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
Академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук, доцент

Константин Вадимович Козлов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ)

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж.

Телефон: +7 (812) 667-71-18. Сайт организации: www.vmeda.org

Адрес электронной почты: vmeda-nio@mil.ru



П. Миличенко