

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Мартыновой Галины Петровны о работе Марковой Ксении Витальевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационной работы К.В. Марковой обусловлена тем, что менингококковая инфекция у детей является одной из самых ключевых проблем как в Российской Федерации, так и во всем мире. Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) у детей в структуре заболеваемости составляют до 80%. ГФМИ характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, непредсказуемостью течения заболевания с быстрым развитием жизнеугрожающих состояний и сохраняющейся высокой летальностью (до 80% при септическом шоке), несмотря на отработанную тактику ведения пациентов. Особое значение в настоящее время придается эпидемиологическим особенностям и клиническим проявлениям ГФМИ в зависимости от серогруппы *N. meningitidis* (Nm), которые отличаются вирулентностью и иммуногенностью. Изучение взаимосвязи генотических и фенотипических особенностей Nm с клиническими и лабораторными проявлениями у детей дает возможность прогнозирования характера течения заболевания и риска возможных осложнений.

В связи с этим, характеристика клинико-лабораторных проявлений ГФМИ у детей путем изучения нарушений гемостаза и морфологических изменений в зависимости от фенотипических и генотипических особенностей менингококков различных серогрупп чрезвычайно важна для совершенствования тактики ведения пациентов. Диссертационная работы

К.В. Марковой является актуальной и имеет существенное значение для практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Анализ диссертационной работы показал высокую степень обоснованности и новизны научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Автором лично проведено клиническое наблюдение 136 детей с ГФМИ, находившихся на лечении в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства». Исследование проведено с применением современных методов клинико-лабораторной и инструментальной диагностики. Репрезентативный объем исследований, корректный статистический анализ определяют достоверность полученных результатов.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Научная новизна заключается в том, что автором установлено, что клинические особенности ГФМИ у детей зависят от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание. ГФМИ, вызванные NmW, в 29% случаев имеют подострое начало, в 22,6% - симптоматические судороги, тогда как заболевания, вызванные NmB, в 65,3% случаев характеризуются наличием множественных геморрагических элементов с формированием в 46,2% случаев некрозов мягких тканей, а ГФМИ, вызванные NmC, - наличием очаговых неврологических симптомов в 23,5% случаев.

Автором установлено, что изменение плазменного звена гемостаза у пациентов с ГФМИ не зависит от серогруппы менингококка, вызвавшего заболевание. Имеет место достоверное повышение фибриногена до $5,3 \pm 2,9$ г/л и МНО до $1,7 \pm 0,9$, выраженная степень изменения которых отмечается при крайне тяжелой степени тяжести (фибриногена до $5,3 \pm 0,5$ г/л и МНО до

1,8±0,2 соответственно) по сравнению с тяжелой (фибриногена до 3,9±1,6 г/л и МНО до 1,3±0,1 соответственно), что подтверждает дисбаланс плазменного звена гемостаза.

Впервые установлено, что степень выраженности повреждения сосудистого эндотелия и наличие фенотипических маркеров CD31+ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяются тяжестью болезни. Так, у пациентов с крайне тяжелой степенью тяжести содержание десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЦЭЦ) в сыворотке составило 12,4±1,3 кл/мкл, тогда как при тяжелой степени тяжести - 6,8±0,6 кл/мкл ($p<0,001$).

Автором выявлено, что органные изменения у детей с ГФМИ, вызванные различными серогруппами менингококка, имеют как общие черты, так и различия.

Полученные автором данные имеют существенное значение как для науки, так и для практической медицины. Доказана необходимость при любых формах ГФМИ определять не только серогрупповую принадлежность актуальных менингококков, таких как А, В, С, W и Y, но и их генотип и фенотип, что позволяет прогнозировать характер течения заболевания, выявлять как гипервирулентные штаммы, так и штаммы со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам, тем самым оптимизировать этиотропную терапию. Ввиду того, что при ГФМИ у детей имеет место выраженное повреждение сосудистого эндотелия и нарушение плазменного звена гемостаза, коррелирующих с тяжестью заболевания и характером течения, рекомендуется исследование в крови ДЦЭЦ и CD31+ клеток в ЦСЖ и раннее включение в комплексную терапию препаратов, улучшающих реологические свойства крови и функциональное состояние сосудистого эндотелия для улучшения исходов заболевания.

**Оценка достоверности результатов, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.**

Достоверность представленных результатов диссертационной работы Марковой К.В. определяется достаточным количеством участников исследования (136 пациентов) и длительным периодом наблюдения (в течение 1-3 лет после перенесенного заболевания).

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена современной статистической обработкой данных с помощью программы STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). При анализе качественных признаков вычисляли относительную частоту признака (распространенность) в процентах. При нормальном распределении совокупности для описания групп вычислялось среднее значение, стандартная ошибка средней, стандартное отклонение. В выборках, не подчиняющихся закону нормального распределения, вычислялась медиана и интерквартильный размах (Q25–Q75). Для сравнения количественных признаков применялись *t*-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -Пирсона и точного метода Фишера. Сравнение трех и более групп количественных признаков проводилось с применением параметрических (дисперсионный анализ ANOVA) и непараметрических (Kruskall-Wallis ANOVA тест) критериев. Данные считались статистически достоверными при величине $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Также применялся корреляционный анализ (критерии Спирмена и Пирсона). Связь между явлениями расценивали как сильную при значении $r \geq 0,7$; умеренную при $r = 0,69 - 0,31$; слабую при $r \leq 0,3$. Таким образом, для всех выводов, сделанных в работе, применялись современные вычислительные средства и программное обеспечение.

Реализация и апробация результатов исследования

Основные результаты исследования и основные положения работы были доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: Российской научно-практической онлайн конференции

«Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург (СПб), 2021г.; XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», СПб, 2020г.; Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция: недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы», СПб, 2020г.; XVIII Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики», Москва, 2019г.; XXXXII итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2020», СПб, 2020г.; Заседании общества детских неврологов Санкт-Петербурга «Актуальные вопросы детской неврологии: нейроинфекции», СПб, 2020г.; VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», СПб, 2020г.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получен 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.).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 23 рисунками. Список цитируемой литературы включает 168 источников, из них 49 отечественных и 119 иностранных публикаций.

Во введении четко сформулированы цель, задачи, приведены научная новизна, положения, выносимые на защиту, теоретическая и практическая значимость.

В обзоре литературы представлены данные о состоянии изученности проблемы ГФМИ на современном этапе. Описаны эпидемиологические и клинические особенности ГФМИ в зависимости от серогруппы менингококка. Изложены патогенетические и патоморфологические аспекты ГФМИ. Обзор написан последовательно, литературным языком.

В главе 2 представлена характеристика обследованных пациентов и изложены методы исследования: этиологические, клиническая лабораторная диагностика, методы исследования плазменного звена гемостаза и эндотелиальной дисфункции, патоморфологические, иммуногистохимические, инструментальные методы диагностики и математико-статистические методы исследования.

В главе 3 приведена клинико-лабораторная характеристика ГФМИ у детей в зависимости от генотипических и фенотипических особенностей возбудителя. Эти данные могут служить хорошей основой для дальнейшего изучения ГФМИ у детей.

В главе 4 автор дает характеристику плазменного звена гемостаза и эндотелиальной дисфункции, патоморфологических особенностей ГФМИ у детей в зависимости от степени тяжести и серогруппы менингококка.

В заключении представлен анализ полученных результатов, их сопоставление с опубликованными ранее данными.

Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы.

Автореферат полностью отражает содержание и суть исследования, написан грамотно, логично и информативно, оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТ.

Рецензируемая работа принципиальных замечаний не вызывает. Это современное, основанное на значительном материале, исследование. Встречающиеся в тексте отдельные опечатки и стилистические неточности не влияют на качество изложения материала и не снижают научной и практической ценности диссертации.

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации нет.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод: диссертационная работа Марковой Ксении Витальевны на тему: «Клинико-лабораторная характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей», представленная к защите по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни, выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента Скрипченко Елены Юрьевны, является завершенным научным квалификационным исследованием, имеющим важное значение для инфектологии, в котором содержится новое решение актуальной научной задачи по оптимизации клинико-лабораторной диагностики ГФМИ у детей.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 с изменениями Постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. №1168, 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный работник Высшей школы РФ
заведующая кафедрой детских инфекционных
болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Тел.: +7(391)224-32-95
e-mail: doc-martynova@yandex.ru

Галина Петровна Мартынова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка д.1

Тел.: +7(391)220-13-95. E-mail: rector@krasgmu.ru. Сайт: <https://krasgmu.ru/>

Подпись доктора медицинских наук,
профессора, заведующей кафедрой
детских инфекционных болезней с курсом ПО
Мартыновой Галины Петровны заверяю.
Начальник отдела кадров

Денис Владиславович Челнаков

«11» октября 2021