ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Тимченко Владимира Николаевича

на диссертационную работу Мазаевой Екатерины Михайловны

на тему: «Клинико-лабораторная характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.09-инфекционные болезни, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы. Актуальность работы не вызывает сомнения, что связано с повсеместной распространенностью, тяжестью течения и высоким процентом инвалидизирующих последствий нейроинфекций. Особый интерес представляет исследование интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей, так как по современным представлениям ведущая роль в патогенезе нейроинфекций отводится патологическим процессам, происходящим в забарьерной зоне. За счет повышения проницаемости ГЭБ происходит усиленное поступление в цереброспинальную жидкость высоко- и низкомолекулярных компонентов, избыточное поступление которых приводит к чрезмерному воспалению, отеку головного мозга, повреждению мозговой паренхимы. Определения уровня цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ позволяет прогнозировать степень тяжести течения и исход заболевания, что обусловило направление научного поиска.

В качестве цели исследования автор поставила задачу охарактеризовать состояние интратекального гомеостаза путем исследования цитокинов и белков острой фазы в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях у детей.

Для выполнения поставленной цели проведено клинико-лабораторное обследование 137 пациентов, из них 42 с бактериальными гнойными менингитами, 53 с серозными менингитами, 20 с вирусными энцефалитами и

23 ребенка из группы сравнения (ОРВИ с менингеальными явлениями). Комплексное клинико-неврологическое обследование всех пациентов проводилось с момента госпитализации больных в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России, с последующим ежедневным динамическим осмотром в стационаре в течение всего периода госпитализации и амбулаторно после выписки через 6 и 12 месяцев.

В работе использованы как стандартные способы определения общего содержания белка и цитоза ЦСЖ с дифференциацией на моно- и полинуклеары, так и современные методы исследования цереброспинальной жидкости: метод твердофазного иммуноферментного анализа (для определения цитокинов в ЦСЖ) и метод количественной иммунотурбидиметрии (для определения белков острой фазы в ЦСЖ). Исследование проводилось в острый период и период ранней реконвалесценции. Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объемом исследований и репрезентативностью выборки больных нейроинфекциями разных возрастных групп. Достоинством решения проблемы является использование методов статистического моделирования, позволяющих опираться на полученные результаты с позиции доказательной медицины. Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 for Windows.

Научная новизна исследования и научных результатов. Научная новизна основных выводов и результатов диссертационной работы состоит в том, что впервые установлено, что при бактериальных гнойных менингитах в 40% случаев имела место крайняя степень тяжести заболевания у детей с гемофильными менингитами в возрасте от 1-го до 3-х лет, осложненная развитием отека головного мозга. При серозных менингитах у детей заболевание имело среднетяжелую степень тяжести вне зависимости от

возраста и этиологии. Среди вирусных энцефалитов особенно тяжело протекали герпесвирусные энцефалиты с развитием в 60% фокальных судорог и гемипарезов. Выявлено, что при серозных менингитах, бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах изменения концентраций белков острой фазы и цитокинов в цереброспинальной жидкости зависят от этиологии, возраста и степени тяжести заболевания, что является определяющим в формировании характера течения заболевания. Впервые установлен характер изменений провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4) цитокинов в цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах, серозных менингитах и вирусных энцефалитах, показана их прогностическая и патогенетическая роль в формировании тяжести заболевания. Автором работы впервые обращено внимание на значение белков острой фазы (СРБ вч, альбумин, альфа1-АТ, альфа2-МГ, гаптоглобин, трансферрин) для мониторинга за течением заболевания и эффективностью терапии при бактериальных гнойных менингитах. Заслуживает внимания установленная возможность определения концентрации гаптоглобина в цереброспинальной жидкости для ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов у детей. Представлена концепция патогенеза нейроинфекций.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в доказательстве значимости определения цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ для оценки интратекального гомеостаза, что позволяет уточнить патогенез заболевания и провести раннюю дифференциальную диагностику менингитов и прогнозировать степень тяжести бактериальных гнойных менингитов, что приводит, как показано в исследовании, к раннему назначению адекватной терапии и своевременной ее коррекции, что позволяет предотвратить развитие осложнений.

Практические рекомендации отличаются конкретностью и могут быть использованы в стационарах.

Реализация и апробация результатов исследования.

В 15 печатных работах (из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в журналах не входящих в перечень ВАК, 10 – в материалах научно - практических конференций), опубликованных по теме диссертации, а также в заявке на изобретение «Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей» (приоритетная справка № 2013158789 от 27.12.2013 года) содержатся все основные положения данной работы.

Результаты работы доложены и обсуждены на 9-ти международных, Всероссийских и региональных научно-практических конференциях: III Российской НПК «Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов» (Москва, 2012г); XXX III итоговой научно - практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» (Санкт - Петербург, 2013); на научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии - 2013» (Санкт - Петербург, 2013); III Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013); IV Международном симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии» (Санкт – Петербург, 2013); V российском форуме «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, инновации, достижения» (Санкт – Петербург, 2013); VIII Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: Проблемы и пути их решения» (Санкт – Петербург, 2013); XII Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2013); на VI Российском форуме «Здоровье детей: профилактика социально значимых заболеваний» (Санкт - Петербург, 2013)). Работа удостоена диплома II степени на конкурсе молодых ученых в рамках XII Конгресса детских инфекционистов России (Москва, 2013).

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИДИ ФМБА России (197022 г. Санкт – Петербург, ул. Профессора Попова, д.9, тел. (812) 234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru), инфекционных отделений Детской городской клинической больницы №5 Н.Ф. Филатова г. Санкт - Петербурга (192289 г. Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д.134 тел (812): 177-77-77 email: pol@dib5.spb.ru), Архангельской областной детской клинической больницы им П. Г. Выжлецова (163002 г. Архангельск, пр.Обводный канал, д.7, тел. (8182)68-38-90, e-mail: odkb@atnet.ru), Вологодской детской областной больнице (160022 г. Вологда, Пошехонское шоссе, д.31, тел. (8172) 71-65-41, e-mail: www.vodb35.ru) и республиканской детской больницы республики Коми, г. Сыктывкар (167981 Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Ленина, д. 73, тел. 284-003, e-mail: minzdrav@hostkomi.ru)

Структура и содержание диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 109 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3-х глав с изложением результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 130 источников (82 на русском и 48 на иностранных языках). Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 5 диаграммами.

Во введении обоснованы актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту. Цель исследования поставлена конкретно, задачи соответствуют определенной цели.

В главе первой "Обзор литературы" автор отражает спектр исследований, осуществляемых в мире по данному вопросу. Изложенные данные вполне подтверждают актуальность и научную новизну темы исследования.

Методическая часть работы подробно изложена во второй главе "Материалы и методы". Методы статистической обработки аргументированы и корректны.

Собственным исследованиям посвящены главы 3, 4 и 5. В 3 главе «Клиническая характеристика нейроинфекций у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания» показано, что клиническое течение вирусных энцефалитов у детей характеризовалось преобладанием тяжелых форм и формированием неврологического дефицита разной степени выраженности в 80% случаев. Показаны клинико-неврологические критерии нарушения внутричерепного гомеостаза, в виде выраженных признаков внутричерепной гипертензии (сильная головная боль, многократная рвота, менингеальные симптомы). При бактериальных гнойных менингитах и серозных менингитах в клинической картине превалировали общемозговой и менингиальные синдромы, а при энцефалитах – очаговая симптоматика.

В 4 главе «Характеристика интратекального гомеостаза при различных нозологических формах нейроинфекций у детей» установлено, что содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ в остром периоде нейроинфекций зависит от нозологической формы (при бактериальных гнойных менингитах и серозных менингитах – отмечается повышение ИЛ-6 и ИЛ-10). В то же время при вирусных энцефалитах содержание данных цитокинов оставалось в пределах нормы. Длительность увеличения концентрации белков острой фазы воспаления зависела от тяжести болезни.

В 5 главе «Патогенетическое и диагностическое значение цитокинов и белков острой фазы при нейроинфекциях у детей» показано, что определение уровня цитокинов в ЦСЖ может быть использовано в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия определения природы менингитов. С целью прогноза тяжести бактериальных гнойных

менингитов целесообразно исследование ИЛ-10 в остром периоде заболевания и альфа1-АТ в динамике заболевания (на 1 и 5 сутки болезни).

Заключение оставляет благоприятное впечатление и свидетельствует о вдумчивом подходе автора к интерпретации собственных результатов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся стилистические неточности не влияют на сущность работы и выводы, вытекающие из нее.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить:

Какие изменения в тактике ведения больных с нейроинфекциями можно рекомендовать на основании полученных Вами результатов?

Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Заключение

Диссертация Мазаевой Екатерины Михайловны «Клинико-лабораторная характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей», выполненная под руководством Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Н.В. Скрипченко и доктора биологических наук Л.А. Алексеевой, является законченной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по изучению интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей, имеющей важное значение для инфектологии, клинической лабораторной диагностики нейроинфекций у детей.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Мазаева Е.М. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент –
Заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор
194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
Тел: (812) 295-26-55
Сот: 8-921-909-71-52
e-mail: detinfection@mail.ru

В.Н. Тимченко

01.09.2014 г.

Подпись Тимченко В.Н.
Удостоверяется
Сотрудник Боброва С.А.
«01» 09 2014 г.