



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ

г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6, 194044

«05» 09 2014 г. № 4/10/854  
На № 01-21/545 от 03.07.14

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор  
Б. Котив

«05» октября 2014 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Мазаевой Екатерины Михайловны «Клинико-лабораторная характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям:

14.01.09 – инфекционные болезни;

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Актуальность и социальную значимость детских нейроинфекций обуславливают тяжесть течения и частота инвалидизирующих проявлений. Наиболее тяжело нейроинфекционные заболевания протекают у детей раннего возраста в виде быстрого развития у них осложнений, таких как отек головного мозга и судорожный синдром. В соответствии с современными представлениями о патогенезе, на течение и исход нейроинфекции существенное влияние оказывает выраженность интратекального воспаления и биологические свойства компонентов цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Основное значение в дисфункции интратекального гомеостаза принадлежит нарушению нейроиммунных механизмов центральной нервной

системы. Поэтому одним из приоритетных направлений в изучении нейроинфекционных заболеваний является определение динамического взаимодействия компонентов ЦСЖ и установление взаимосвязи между составом ЦСЖ, тяжестью течения и исходом заболевания.

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

Научная новизна диссертации состоит в том, что автором впервые выявлены особенности клинических проявлений нейроинфекции у детей в зависимости от нозологической формы, возраста и тяжести заболевания.

Выявлено, что при серозных менингитах, бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах изменения концентрации белков острой фазы и цитокинов в ЦСЖ зависели от этиологии, возраста и степени тяжести заболевания, что являлось определяющим в формировании характера течения заболевания.

Установлен характер изменений провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4) цитокинов в ЦСЖ при бактериальных, гнойных менингитах, серозных менингитах и вирусных энцефалитах, показана их прогностическая и патогенетическая роль в формировании тяжести заболевания. Определено 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. Автором доказана возможность определения концентрации гаптоглобина в ЦСЖ для ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов у детей. Представлена концепция патогенеза нейроинфекций.

Все научные положения, изложенные в диссертации, выводы и рекомендации обоснованы. Выводы целиком основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации.

Обоснованность научных положений, сформулированных автором в диссертации, доказывается адекватным объемом исследования, выполненном

на высоком методическом уровне с использованием современных информативных лабораторных методов исследования. Так, в соответствии со сформулированными задачами, были обследованы 114 пациентов, в возрасте от 1 месяца до 17 лет. У всех пациентов автором было проведено стандартное исследование ЦСЖ, включавшее определение общего белка и цитоза с дифференциацией клеток на моно- и полинуклеары. Исследован уровень провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), а также белков острой фазы в ЦСЖ. Выполнена этиологическая диагностика инфекционных агентов в сыворотке крови и ЦСЖ.

Диссертационная работа выполнена с использованием принципов доказательной медицины. Все полученные данные были обработаны статистически. Проводился расчет средних величин и их доверительных интервалов, вычисление стандартных ошибок, определение нормальности выборки методом Колмогорова-Сколова. При этом, для сравнения двух независимых выборок помимо параметрических методов (t-критерий Стьюдента), также широко применялись непараметрические (U-критерий Манна-Уитни).

**Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Значимость результатов научно-исследовательского труда Е.М. Мазаевой оценивается весьма высоко и имеет многоплановую направленность практического применения.

Во-первых, полученные автором данные позволят проводить дифференциальную диагностику вирусных и бактериальных менингитов в острый период заболевания при проведении первой люмбальной пункции на основании измерения концентрации гаптоглобина.

Во-вторых, предложен алгоритм прогноза степени тяжести бактериальных гнойных менингитов, основанный на определении ИЛ-10 и альфа 1-антитрипсина в ЦСЖ в острый период и в динамике заболевания.

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](mailto:niidi@niidi.ru)), инфекционных отделений Детской инфекционной 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](mailto: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](mailto:odkb@atnet.ru)), Вологодской детской областной больнице (160022 г. Вологда, Пошехонское шоссе, д.31, тел. (8172) 71-65-41, e-mail: [www.voddb35.ru](http://www.voddb35.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](mailto:minzdrav@hostkomi.ru)).

### **Структура и содержание работы.**

Объем и структура работы замечаний не вызывают. Диссертация написана по традиционному плану. Состоит из введения; 5 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований; заключение; выводы; практические рекомендации; перспективы дальнейшего развития, а также списка литературы, содержащего 130 наименований работ, из которых 82 - отечественных и 48 - иностранных авторов. Иллюстрации представлены 28 таблицами и 5 рисунками. Общий объем работы - 109 страниц машинописного текста. Работа написана хорошим литературным языком, легко читается и однозначно заслуживает положительной оценки.

Выводы диссертации обоснованы фактическими материалами, их анализом и представляют научную ценность.

Содержание автореферата в достаточной степени отражает результаты исследований, представленные в диссертации. Данные изучения нашли свое отражение в 15 публикациях, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК,

неоднократно представлены на научных конференциях. Оформлена 1 заявка на изобретение.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы необходимо внедрить в практическую работу инфекционных, неврологических и клинико-диагностических отделений, проводящих диагностику и лечение нейроинфекционных заболеваний у детей, а также использовать в учебных курсах ВУЗов на профильных кафедрах.

**Замечания к работе.**

В тексте диссертации имеются незначительные орфографические ошибки, опечатки.

Указанные замечания не носят принципиального характера.

В качестве обсуждения диссертационного исследования возникает несколько вопросов:

1. Как можно объяснить влияние природы этиологического агента при нейроинфекциях на содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ЦСЖ? Какой механизм данной взаимосвязи?

2. Какими показателями диагностической эффективности характеризуется использование показателя концентрации гаптоглобина в ЦСЖ при дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных менингитов?

3. Какие дальнейшие исследования, в выбранном автором научном направлении, наиболее актуальны?

**Заключение.**

Диссертация Мазаевой Екатерины Михайловны на тему «Клинико-лабораторная характеристика интратекального гомеостаза при нейроинфекциях у детей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.09 - инфекционные болезни; 14.03.10 - клиническая лабораторная диагностика, является самостоятельным и законченным научным трудом, в котором решена

актуальная научно-практическая задача по характеристике состояния системы интратекального гомеостаза путем исследования цитокинов и белков острой фазы в ЦСЖ, что позволит улучшить диагностику и лечение нейроинфекционных заболеваний у детей. Диссертация имеет научную ценность и практическую значимость для инфекционистов, неврологов и специалистов по клинической лабораторной диагностике.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальностям: 14.01.09 - инфекционные болезни; 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр инфекционных болезней и клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания №2 от «1» сентября 2014 года.

« Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации». 194044 , г. Санкт- Петербург, ул. Академика Лебедева , 6, тел.(812)292-32-73, e.mail: fbvmeda@rambler.ru

Профессор кафедры инфекционных болезней  
доктор медицинских наук, профессор

Денис Александрович Гусев

Заведующий кафедрой клинической биохимии  
и лабораторной диагностики  
доктор медицинских наук, профессор

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ  
ЗАВЕРЯЮ