

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, 650056

тел./факс (8-3842) – 734856

e-mail: kemsma@kemsma.ru

ИНН 4206007720, КПП 420501001

ОКПО 01963077, ОГРН 1024200713514

«24» 10 2019 г. № 5/к

на № _____ от _____

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора

Семенова Владимира Александровича

на диссертацию Широковой Александры Сергеевны

«Клинико-лабораторные предикторы исходов энтеровирусных

менингитов у детей», представленной на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни

Проблема энтеровирусной инфекции особо **актуальна** в связи с повсеместной распространенностью, высокой частотой встречаемости, наличием разнообразных клинических форм, в том числе - с поражением центральной нервной системы и преимущественным поражением детского контингента. Особое значение энтеровирусная инфекция (ЭВИ) приобретает в Дальневосточном регионе, где ежегодно регистрируется высокая заболеваемость, в отдельные годы превышающая средне российские показатели, а также частые завозные случаи.

Многолетнее наблюдение за течением эпидемического процесса ЭВИ в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов (ДФО и СФО) Российской Федерации, выявило ряд характерных особенностей, а

именно - волнообразный характер, летне-осеннюю сезонность и ежегодную смену лидирующего типа энтеровируса.

Ситуация по заболеваемости серозно-вирусным менингитом (СВМ) энтеровирусной этиологии ежегодно меняется. Так, по сравнению с 2016 г., в 2017 г. регистрировались снижение числа больных в целом по ДФО и незначительный рост в СФО. В 2018 г. напротив, наблюдался рост числа больных с данной клинической формой в ДФО и снижение в СФО. При этом в отдельных субъектах ДФО в 2018 г. был установлен значительный рост заболеваемости СВМ по сравнению с 2017 г. - в Хабаровском крае в 4,4 раза, в Сахалинской области - в 13 раз.

Энтеровирусные менингиты (ЭВМ) - заболевания, поражающие преимущественно детей.

В связи с прогрессирующим снижением доли здоровых детей в неблагоприятных экологических и демографических условиях, особую тревогу вызывает состояние здоровья школьников, у которых отмечается снижение функциональных возможностей организма, выраженный рост морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний.

В многочисленных исследованиях выявлена четкая закономерность изменений адаптационно-приспособительных механизмов и функциональных резервов организма в процессе школьного обучения, в том числе - психологической деятельности, физиологической активности и общей резистентности организма ребенка.

Однако, работы по изучению факторов риска развития неблагоприятных исходов инфекционных поражений нервной системы у детей единичны, а их результаты противоречивы.

В то же время, возраст 10-11 лет характеризуется особенностями нервно-психического развития и началом полового созревания. Этот возрастной период также связан с началом второй ступени школьного образования - предметного обучения.

Выше изложенное обосновывает необходимость формирования и реализации системы мероприятий, направленных на профилактику и реабилитацию нарушений здоровья у детей школьного возраста.

Необходимость изучения особенностей здоровья детей и подростков, перенесших энтеровирусный менингит, поиск новых технологий лечения и наблюдения за данной группой пациентов, обосновывает актуальность и своевременность диссертационного исследования А.С. Широковой.

Углубление знаний о патогенезе ЭВМ, выявление клинко-лабораторных предикторов течения и исходов заболевания у детей, уточнение механизмов развития неврологических нарушений в периоде ранней и поздней реконвалесценции, способов их своевременной диагностики и коррекции, которым посвящена данная работа, представляет интерес для современного здравоохранения.

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

Изучение особенностей современного ЭВМ в Хабаровском крае показало преимущественно изолированный среднетяжелый тип течения заболевания, характеризующийся формированием в периоде ранней и поздней реконвалесценции легких когнитивных нарушений и расстройств вегетативного тонуса по типу симпатикотонии.

Впервые установлено, что в периоде ранней и поздней реконвалесценции у детей сохраняется интратекальный дисбаланс за счет повышенного содержания нейроспецифического белка S100, что коррелирует с выраженностью вегетативных и когнитивных нарушений.

Выявлены факторы, модифицирующие течение заболевания: преморбидный фон (отягощенный акушерский анамнез, наличие синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани) и уровень плеоцитоза в цереброспинальной жидкости в остром периоде болезни.

Обосновано показание к назначению препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 для коррекции астеновегетативных нарушений в периоде ранней реконвалесценции.

Научно-практическая значимость полученных результатов и выводов диссертационного исследования

Данные, полученные Широковой Александрой Сергеевной в результате диссертационного исследования, представляет практическую значимость для здравоохранения России и могут быть использованы при формировании и реализации системы мероприятий, направленных на профилактику и реабилитацию нарушений здоровья у детей школьного возраста.

Они внедрены в практическую деятельность отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы, отделения медицинской реабилитации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Детский клинический центр медицинской реабилитации «Амурский» министерства здравоохранения Хабаровского края и используются при проведении занятий со студентами 4-6 курсов и курсантами ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ России на кафедрах поликлинической педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС.

Степень обоснованности и достоверность научных положений диссертации, выводов и рекомендаций

Работа имеет спланированный дизайн исследования и выполнена на репрезентативной выборке. Острый период заболевания изучен у 286

пациентов с энтеровирусным менингитом в возрасте от 10,1 до 17,0 лет; динамическое наблюдение за 68 реконвалесцентами осуществлялось на протяжении двух лет. Контрольная группа представлена 20 практически здоровыми пациентами, валидными основной группе по полу, возрасту и преморбидному фону. Для исследования влияния уровня плеоцитоза в цереброспинальной жидкости в остром периоде заболевания на течение периода реконвалесценции, включенные в исследование пациенты также были распределены на две группы - с плеоцитозом больше и меньше 100 кл/мкл.

Методы исследования, использованные при выполнении работы, соответствуют поставленным задачам и включают эпидемиологический, клинический, лабораторный, серологический, иммунологический, статистический, что способствовало достижению цели.

Достоверность результатов работы подтверждена статистическим анализом материала, что сделало полученные выводы обоснованными.

Вынесенные на защиту положения аргументированы результатами исследования, таблицами и клиническими примерами.

При обсуждении результатов использованы данные современных исследований по проблеме. Практические рекомендации логически вытекают из полученных автором данных.

Опубликованные работы (12 публикаций, в том числе 8 статей в изданиях, рекомендованных ВАК) полностью отражают основные положения, выводы и предложенные автором практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах и традиционно включает введение, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы из 291 источника (164 отечественных и 127 иностранных авторов), список сокращений.

Диссертация написана литературным языком, показывает понимание автором разрабатываемой проблемы и иллюстрирована 22 таблицами, 5 клиническими наблюдениями.

В каждой главе результаты исследования изложены последовательно, отвечают поставленным задачам, иллюстрированы таблицами и клиническими случаями.

В разделе «Введение» представлена информация о современном состоянии проблемы, обоснована актуальность проводимого исследования, четко сформулированы цель, задачи, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, и практическая значимость работы.

Учитывая многолетнее всестороннее изучение ЭВИ в России, число отечественных современных исследований по теме немногочисленно, однако автором сделана подборка современных иностранных источников, к которым относятся исследования, выполненные в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (АТР) - Китай, Республика Корея, Тайланд, Филиппины. Это подчеркивает актуальность проблемы ЭВИ как для АТР, так и для ДФО и Хабаровского края, как территории с возможной трансграничной передачей инфекции.

Данные, представленные в обзоре литературы, детально проанализированы и в дальнейшем используются при обсуждении полученных результатов.

В главе «Общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования» дана подробная характеристика пациентов и описание использованных в работе методов. Также описан дизайн исследования. Использованные методы высокоинформативные, полностью соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

Для объективизации валидности групп сравнений автором применена оценка непараметрических показателей (выраженность основных клинических проявлений заболевания, риски неблагоприятных исходов ЭВИ) в баллах.

В третьей и четвертой главах представлены непосредственные результаты изучения современного течения и исходов ЭВМ у детей в Хабаровском крае, в том числе - в разных возрастных группах. Третья глава посвящена анализу клинико-лабораторных особенностей течения острого периода ЭВИ. Автором рассмотрены преморбидные особенности детей - реконвалесцентов ЭВМ, описан неврологический статус, когнитивные функции и вегетативный тонус у пациентов основной и контрольной групп, проанализирована динамика нейроиммунных показателей у пациентов с ЭВМ в остром периоде и периоде реконвалесценции.

Обнаружена связь между уровнями плеоцитоза в ликворе в остром периоде заболевания, показателями нейроспецифических белков (нейронспецифической енолазы и белка S100), вегетативным тонусом и когнитивным статусом у реконвалесцентов ЭВМ. Исследование вегетативного тонуса выявило преобладание симпатикотонии в периоде ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ. Установлено достоверное увеличение в сыворотке крови пациентов содержания белка S100 при референтных значениях уровня нейронспецифической енолазы, что коррелировало с выраженностью вегетативной дисфункции у реконвалесцентов ЭВМ. У детей с плеоцитозом в ЦСЖ в остром периоде заболевания более 100 кл/мкл обнаружено достоверное снижение показателей оперативной памяти и внимания.

Все вышеизложенное позволило автору сделать вывод о том, что период нейроиммунной реабилитации у реконвалесцентов ЭВМ продолжается не менее двух лет, а, возможно, и более.

В четвертой главе представлены результаты применения у реконвалесцентов с целью коррекции когнитивных функций препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100. Использованный автором метод «копи-пар» позволил продемонстрировать эффективность препарата в лечении как вегетативных, так и когнитивных расстройств путем оптимизации концентрации внимания.

В «Заключении» автор сравнивает собственные результаты с данными литературных источников, на основании результатов нейроиммунных исследований пытается объяснить патофизиологические механизмы выявленных нарушений и динамических изменений на фоне терапии, а также обосновывает необходимость длительного диспансерного наблюдения за реконвалесцентами ЭВМ.

По мнению автора, особым контингентом являются пациенты с плеоцитозом в цереброспинальной жидкости в остром периоде заболевания более 100 кл/мкл. Им рекомендуется исследовать содержание нейроспецифических белков (S100 и нейронспецифической енолазы) в сыворотке крови при выписке из стационара и в период ранней реконвалесценции (через 1 месяц). При повышении белка S100 более 90 нг/мкл, рекомендуется назначение препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100.

Обсуждение подробное, аргументированное, логично и свидетельствует о тщательном изучении проблемы и детальном анализе полученных результатов. Выводы и практические рекомендации обоснованы, достоверны, соответствуют поставленной цели и задачам, основаны на представленном в диссертации материале и его анализе.

Диссертацию отличает комплексный подход автора к решению поставленных задач, простота выполнения предложенных исследований, отсутствие необходимости применения сложного и дорогостоящего оборудования. Оформление диссертации соответствует требованиям ГОСТ Р.7.0.11-2011. Автореферат правильно и полностью передает содержание диссертации, соответствует требованиям ГОСТ Р.7.0.11-2011.

Имеются незначительные замечания:

1. В разделе «Материалы и методы исследования» возраст пациентов указан: 10,1, в то же время в тексте работы указывается возраст 10,0.

2. Отмечается излишняя пунктуация, в частности (выделения запятыми).

Принципиальные замечания к диссертационному исследованию нет. По проведенной работе имеются следующие вопросы:

1. Использовался ли автором метод иммуноферментного анализа для верификации этиологического характера у обследованных пациентов.

2. Каково соотношение диагностических методик (иммунологические, генетические), использованных автором для подтверждения диагноза энтеровирусной инфекции в массиве обследованных пациентов.

Личный вклад автора

Автором выполнены все этапы планирования, научно-информационного поиска, клинического обследования больных, заполнения первичной документации, изучения клинических и лабораторных данных, статистического анализа полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикациям.

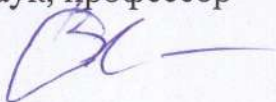
Заключение

Таким образом, диссертация Александры Сергеевны Широковой «Клинико-лабораторные предикторы исходов энтеровирусных менингитов у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится новое решение актуальной научной задачи - повышения качества диагностики и эффективности лечения энтеровирусных менингитов у детей. По актуальности, научной новизне и

значимости полученных результатов научно-исследовательская работа Широковой Александры Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748 и от 28.08.2017 №1024), а ее автор Широкова Александра Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 - нервные болезни.

«24» октября 2019 г.

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии,
медицинской генетики и медицинской
реабилитации ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Семенов Владимир Александрович

Адрес местонахождения университета: 650056, Сибирский Федеральный округ, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а
Телефон: 8-(384)-273-48-56.
E-mail: kemsma@kemsma.ru

Адрес сайта организации: <https://www.kemsma.ru/>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Семенова Владимира Александровича удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент Кувшинов Дмитрий Юрьевич

