

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Лобзина Владимира Юрьевича о научно-практической значимости диссертации Сексяева Никиты Евгеньевича «Клинико-лабораторные маркеры нейронального повреждения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология

Актуальность диссертационной работы. Широкая распространенность ВИЧ-инфекции в мире и частота поражения центральной нервной системы определяет актуальность проведенного исследования. На сегодняшний день в мире проживает более 39 миллионов человек с позитивным ВИЧ-статусом. Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации также остается неблагоприятной.

Иммунотропность и нейротропность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) предопределяет прогрессирующее угнетение иммунной системы путем инфицирования Т-лимфоцитов и опосредует поражение нервной системы уже на ранних стадиях заболевания. На поздних стадиях болезни формируется сочетание когнитивных и двигательных нарушений, которые составляют ядро ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии. При прогрессировании иммунодефицита на первый план выходят вторичные причины поражения центральной нервной системы (ЦНС), а именно оппортунистические инфекции, такие как церебральный токсоплазмоз и криптококковый менингоэнцефалит. Верификация когнитивных расстройств на ранних стадиях ВИЧ-инфекции нередко представляет сложности, а неврологические проявления в продвинутой стадии являются основной причиной инвалидизации и летального исхода пациентов.

Диссертация Сексяева Н.Е. посвящена изучению маркеров нейронального повреждения и внедрению в клиническую практику методов оценки

клинических проявлений ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС в продвинутой стадии заболевания, что важно для своевременной диагностики и повышения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Таким образом, изучение рассматриваемой темы исследования представляет очевидный интерес и несомненную актуальность, как для науки, так и для практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Личный вклад автора. Автором диссертационного исследования определены основные задачи исследования, исходящие из цели: изучить неврологический, когнитивный статус, диагностическую и прогностическую роль маркеров нейронального повреждения и нейровоспаления при ВИЧ-ассоциированных поражениях центральной нервной системы.

В работе проанализирован достаточный для получения научно обоснованных положений и выводов объем материала, насчитывающий данные комплексного клинического и лабораторного исследования 99 пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС (40 пациентов с церебральным токсоплазмозом, 30 пациентов с церебральным криптококкозом и 29 пациентов с изолированной ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией). Дизайн исследования включал изучение показателей в динамике для пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС: до и после 10-ти дневного курса противопаразитарной или противогрибковой терапии. Для пациентов с изолированной ВИЧ-энцефалопатией лабораторное исследование маркеров нейронального повреждения проводилось в первый день госпитализации. При выполнении исследования использовались современные инструментальные методы. Статистический анализ материала осуществлялся с применением адекватных методов, правильным выбором статистических величин с достаточным уровнем достоверности ($p < 0,05$).

Выводы диссертационной работы логично вытекают из содержания работы и точно отражают ее основное содержание.

Автором лично разработан дизайн исследования, получены научные результаты, изложенные в диссертации, на всех этапах работы: самостоятельно проведено неврологическое обследование всех больных и лиц группы сравнения, выполнен анализ полученных данных и их статистическая обработка, оформлен текст научных публикаций и диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Таким образом, все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Н.Е. Сексяева представляются обоснованными, а их достоверность не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Научная новизна исследования заключается в том, что впервые были получены данные об активности маркеров нейронального повреждения в ликворе, в том числе при динамическом исследовании на фоне терапии, у пациентов с основными оппортунистическими инфекциями ЦНС (церебральный токсоплазмоз и криптококкоз ЦНС). Показано, что повышение концентрации нейронспецифической енолазы у пациентов с церебральным токсоплазмозом ассоциировано с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания. Увеличение концентрации С-реактивного белка в ликворе у пациентов с церебральным криптококкозом отражает тяжесть патологического процесса и степень проницаемости гематоэнцефалического барьера. У пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией определена связь выраженности когнитивных нарушений с повышенным уровнем нейронспецифической енолазы, что подтверждает роль нейронального повреждения в патогенезе первичного поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции. Получен патент РФ на изобретение № RU 2785490 C1 «Способ диагностики

когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД».

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Обоснована необходимость проведения динамической оценки неврологического статуса у пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС. Разработаны методы количественного определения выраженности неврологических проявлений церебрального токсоплазмоза и церебрального криптококкоза. Получены удостоверения на рационализаторские предложения №2824 от 08.04.2021 г. «Способ оценки тяжести неврологического дефицита при церебральном токсоплазмозе», №2831 от 03.09.2021 г. «Способ оценки тяжести криптококкового менингоэнцефалита». Обосновано включение в клиническую практику лабораторного исследования ликвора с оценкой активности нейронспецифической енолазы и С-реактивного белка в динамике у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС с целью мониторинга эффективности специфической терапии.

Сведения о полноте опубликованных результатов. По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus – 4. Получен патент РФ на изобретение.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация написана в традиционном стиле на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, их обсуждения (заключения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В обзоре литературы автором представлены современные данные о патогенезе первичных и вторичных ВИЧ-ассоциированных поражений ЦНС. Глава «Материалы и методы исследования» содержит характеристику групп наблюдения и группы сравнения, дизайн исследования, методы исследования и лечения пациентов. Автором использованы методы описательной статистики и непараметрические методы сравнительного и корреляционного анализа. В 3 главе подробно рассмотрены результаты клинико-лабораторного исследования

пациентов с церебральным токсоплазмозом, церебральным криптококкозом и изолированной ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией. Представлено описание клинической картины, когнитивного статуса и изменений ликвора, характерных для указанных состояний. Проведен сравнительный анализ концентрации нейронспецифической енолазы, С-реактивного белка и неоптерина в ликворе в данных группах. В 4-й главе дано подробное описание динамических изменений изучаемых факторов у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением ЦНС и представлены результаты корреляционного анализа. В заключении подводятся итоги проведенного исследования, проводится сопоставление полученных результатов с литературными данными. Список литературы содержит 251 источник, из них 38 отечественных и 213 зарубежных.

Выводы диссертации логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Соискателем проведен достаточный объем клинических и инструментальных исследований, что позволяет считать работу завершённой.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание работы, изложенные в нем сведения позволяют получить полноценное представление о проведенном исследовании.

Замечания. Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы нет. В Заключении указан разный возраст пациентов в критериях включения (18-70 лет) и исключения (18-55 лет). Отдельные неточности и стилистические погрешности не снижают высокой научной ценности работы.

В процессе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каким образом производилась оценка когнитивных функций по нейропсихологическим шкалам у пациентов в группах с церебральным токсоплазмозом и церебральным криптококкозом при наличии синдрома

угнетения сознания или менингеального синдрома до начала этиотропной терапии?

2. Выполнялась ли оценка ликворного давления у пациентов исследуемых групп с учётом высокой частоты выявления гипертензионно-гидроцефального синдрома, и в какой из групп выраженность ликворной гипертензии была максимальной?

3. Учитывался ли уровень гликемии у пациентов при оценке гликокории? Не было ли среди включенных в исследование пациентов с сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе?

4. Учитывая нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера у пациентов с ВИЧ-инфекцией, считаете ли Вы перспективной оценку уровня нейронспецифической енолазы не только в цереброспинальной жидкости, но и в сыворотке крови.

Возникшие вопросы не снижают ценности результатов, полученных в ходе исследования, не оказывают влияния на общее высокое мнение о работе и носят дискуссионный характер.

Заключение. Диссертационная работа Сексяева Никиты Евгеньевича «Клинико-лабораторные маркеры нейронального повреждения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для клинической медицины, в которой содержится решение научной задачи – определение роли маркеров нейронального повреждения в диагностике и динамическом контроле терапии ВИЧ-ассоциированных поражений центральной нервной системы.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п.9 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, ... ред. 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Сексяев Никита Евгеньевич,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 Неврология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

Лобзин Владимир Юрьевич

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

«30» _____ 01 2024 г.

Лобзин Владимир Юрьевич

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

Тел: +7 (812) 292-32-63

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лобзина Владимира Юрьевича ЗАВЕРЯЮ:

Начальник отдела организации научной работы и подготовки научно-педагогических кадров Военно-медицинской академии

Кандидат медицинских наук, доцент



Овчинников Дмитрий Валерьевич