

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сексяева Никиты Евгеньевича на тему: «Клинико-лабораторные маркеры нейронального повреждения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. – Неврология

Актуальность исследования

Изучение поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях на протяжении многих веков является одной из важнейших проблем современной медицинской науки. Известно, что во всем мире сохраняется неуклонный рост числа новых случаев заболеваний, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и в Российской Федерации остается неблагоприятной эпидемиологическая обстановка, согласно показателям заболеваемости, распространенности и смертности от болезней, вызванных ВИЧ. Неврологические расстройства могут быть выявлены на любой стадии заболевания, они обусловлены тем, что нервная система может стать «мишенью» как для самого ВИЧ (что обычно проявляется клинически на ранних стадиях), так и для возбудителей оппортунистических инфекций (в продвинутой стадии). Примерно у 70% пациентов выявляют разнообразные неврологические и (или) психические расстройства. К симптомам и признакам, возникшим на фоне первичного поражения центральной нервной системы при прогрессировании иммунодефицита с течением времени присоединяются клинические проявления оппортунистических инфекций, таких как церебральный токсоплазмоз и церебральный криптококкоз. Широкий спектр клинических проявлений поражения нервной системы при ВИЧ-инфекции создает значительные диагностические сложности. Поражение нервной системы, ассоциированное с ВИЧ, принято относить к группе «хронических нейроинфекций», это объясняется тем, что неврологические нарушения у многих пациентов, инфицированных ВИЧ, являются облигатными, они могут прогрессировать, превалировать и стать причиной инвалидизации и летального исхода. Проблема поздней диагностики ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств влечет за собой несвоевременное назначение высокоактивной антиретровирусной терапии и, соответственно, неблагоприятный исход. Напротив, ранняя диагностика и своевременная адекватная терапия могут предотвратить развитие фатальных последствий.

Необходимость дальнейшего совершенствования одного из направлений диагностики болезней, вызванных ВИЧ, путем исследования биологических маркеров повреждения и воспаления нервной системы, информативных при инфекционных заболеваниях, в рамках которого была проведена диссертационная работа Н.Е. Сексяева, посвященная изучению активности нейронспецифической енолазы (НСЕ), С-реактивного белка (СРБ) и неоптерина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), является весьма обоснованной и безусловно актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации

Обоснованность и достоверность полученных результатов базируется на достаточном объеме проведенных экспериментальных исследований и их высоком методическом уровне. Выводы и рекомендации отражают суть полученных результатов. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях разного уровня.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 2 статьи - в международной базе данных Scopus (K1) и 2 статьи – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки России (K1, K2), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.1.24. Неврология. Статистическая обработка результатов грамотна и соответствует современным требованиям.

Степень научной новизны и достоверность результатов

В диссертационной работе Н.Е. Сексяева впервые доказана связь клинических проявлений ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии в продвинутой стадии заболевания с высокой концентрацией НСЕ в ЦСЖ у пациентов с когнитивными нарушениями. Автором получен патент РФ на изобретение № RU 2785490 С1 «Способ диагностики когнитивных нарушений у пациентов с ВИЧ-ассоциированной энцефалопатией в стадии СПИД».

Впервые проведен динамический анализ связи клинических проявлений ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств у пациентов в продвинутой стадии заболевания с концентрацией маркеров нейронального повреждения в ЦСЖ. Впервые выявлена положительная связь выраженности неврологического дефицита с повышением концентрации НСЕ в ЦСЖ, а также снижение уровня НСЕ в процессе противопаразитарной терапии на фоне регресса неврологического дефицита у пациентов с церебральным токсоплазмозом. Отмечена роль НСЕ в оценке эффективности противопаразитарной терапии, что является усилением клинического критерия установки диагноза.

Впервые проведено динамическое исследование СРБ в ЦСЖ у пациентов с церебральным криптококкозом, определена связь тяжести клинических проявлений заболевания и активности СРБ.

Научная и практическая значимость полученных результатов

В диссертационной работе большое внимание уделено клиническим проявлениям ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств в продвинутой стадии заболевания. Объективно оценен неврологический статус в динамике у пациентов с оппортунистическими инфекциями ЦНС (церебральным токсоплазмозом и криптококкозом), 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». Для объективной оценки выраженности нейронального повреждения при церебральном токсоплазмозе и ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии предложено оценивать активность НСЕ в ЦСЖ. Этот маркер может отражать выраженность «энцефалитического» процесса при реактивации латентного церебрального

токсоплазма, что позволяет использовать его для косвенной оценки эффективности противопаразитарной терапии. Результаты диссертационного исследования показали возможность оценки тяжести патологического процесса при церебральном криптококкозе с помощью определения концентрации СРБ в ЦСЖ, что важно и для определения эффективности противогрибковой терапии.

По данным автора, результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах неврологии и медицинской генетики, инфекционных болезней, факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, на кафедре нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии Уральского государственного медицинского университета. Результаты работы применяются в практической деятельности в Пермской краевой клинической инфекционной больницы, в Пермском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, в Центре профилактики и борьбы со СПИД в Тюмени.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, построена традиционно – состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, их обсуждения (заключения), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 251 источник, из них: 38 отечественных и 213 зарубежных.

В обзоре литературы показана актуальность исследования, представлены данные о распространенности ВИЧ-ассоциированных неврологических расстройств, отмечена их социальная значимость.

В диссертации четко обозначены цель и задачи. Материалы и методы работы изложены достаточно подробно, сопровождаются иллюстративным материалом. Детально описаны использованные методы статистической обработки материала.

Клиническая часть работы представляет собой описательную характеристику 99 инфицированных ВИЧ пациентов в продвинутой стадии заболевания с неврологическими проявлениями. Автором приведена описательная характеристика неврологического статуса больных, в том числе в зависимости от варианта поражения ЦНС (первичный или вторичный). С помощью корреляционного анализа проведено сопоставление полученных клинических и лабораторных показателей.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы, а выводы соответствуют задачам диссертационного исследования. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям. Автореферат по содержанию соответствует диссертации и специальности 3.1.24. Неврология. Замечаний по оформлению нет.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования Сексяева Никиты Евгеньевича могут быть использованы в работе врачей инфекционистов, неврологов и иных специалистов, оказывающих помощь инфицированным ВИЧ пациентам, в том числе в центрах по

профилактике и борьбе с ВИЧ-инфекцией, в образовательном процессе при реализации программах ДПО по неврологии и инфекционным болезням.

Личный вклад автора

Из текста диссертации следует, что представленные результаты получены автором лично и при его непосредственном участии на всех этапах исследования: информационного поиска, забора материала для лабораторного исследования, оценки неврологического статуса пациентов, разработки дизайна исследования, определения цели и задач исследования, формулировки научных положений, статистической обработки материала, анализа полученных результатов, формулировки выводов и практических рекомендаций. Результаты исследования представлены в опубликованных статьях и в виде научных докладов на конференциях.

К диссертационной работе нет принципиальных замечаний.

В тексте замечены опечатки и неудачные или ошибочно примененные термины (например, «люмбальный ликвор» (стр. 44), «цитоз» вместо «количество клеток» или «наличие цитоза» (стр. 62 и др.) и некоторые другие), что совершенно не умаляет достоинств работы.

При прочтении работы возникли вопросы:

1. Если существуют надежные критерии лабораторной диагностики, позволяющие верифицировать диагнозы «церебральный токсоплазмоз» и «церебральный криптококкоз» у ВИЧ-инфицированных пациентов путем идентификации возбудителей, и назначить эффективную специфическую (противопаразитарную и противогрибковую) терапию, какое именно перспективное научное и практическое значение может иметь исследование биологических маркеров? Известны ли Вам другие биомаркеры, исследование которые могло бы быть полезным у ВИЧ-инфицированных пациентов?

2. Вопрос о дизайне. Чем обусловлен выбор 2-й контрольной точки именно на 10-й день наблюдения? Поясните, пожалуйста, какой период времени (максимально и минимально) мог пройти от момента инфицирования пациентов ВИЧ до исследования ЦСЖ? Отличались ли пути внедрения ВИЧ? У всех ли пациентов с диагнозами «церебральный токсоплазмоз» и «церебральный криптококкоз» ранее была диагностирована ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия?

Заключение

Диссертация Сексяева Никиты Евгеньевича «Клинико-лабораторные маркеры нейронального повреждения у пациентов с ВИЧ-ассоциированным поражением центральной нервной системы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24 – Неврология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, которая посвящена решению актуальной научной задачи по диагностике поражения центральной нервной системы,

ассоциированных с ВИЧ, что имеет существенное значение для медицинской науки и клинической неврологии.

Выводы, практические рекомендации, научные положения работы отражают изложенный в диссертационном исследовании материал.

По актуальности, новизне, способу решения задач, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п.п. 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Сексяев Никита Евгеньевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Отзыв направляется в диссертационный совет 21.2.052.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой неврологии имени К. Н. Третьякова
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,
доктор медицинских наук (научные специальности:
3.1.24. Неврология, 3.1.23. Дерматовенерология)
(Медицинские науки), доцент
Адрес: Российская Федерация, 410054, Приволжский федеральный округ,
Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Садовая, 137, корпус 2
Телефон: +7 (8452) 39-07-88
Адрес электронной почты: neurology@staff.sgmru.ru
Официальный интернет-сайт: <https://sgmu.ru/university/departments/departments/nevrologii-im-k-n-tretyakova/>

29 января 2024г



Олег Владимирович Колоколов

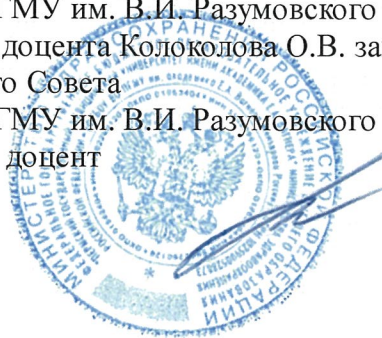
Я, Колоколов Олег Владимирович, даю согласие на включение моих персональных данных, в документы, связанные с работой диссертационного совета, их дальнейшую обработку и хранение. Совместных публикаций с автором не имею.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: Российская Федерация, 410012, Приволжский федеральный округ,
Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Телефон: +7(845-2)-27-33-70
Факс: +7(845-2)-51-15-34
Адрес электронной почты: meduniv@sgmu.ru
Официальный интернет-сайт: [https:// www.sgmru.ru](https://www.sgmru.ru)

Подпись заведующего кафедрой неврологии имени К. Н. Третьякова
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России д.м.н., доцента Колоколова О.В. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России, д.м.н., доцент



Татьяна Евгеньевна Липатова