

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора К.А. Аитова на
диссертационную работу Е.В. Замятиной на тему: «Клинико-
иммунологические особенности и критерии прогнозирования
течения острого клещевого энцефалита», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни**

Актуальность темы диссертационного исследования. Актуальность выбранной автором темы определяется широким распространением клещевого энцефалита, высоким риском тяжелого течения в виде менингеальной и очаговой форм этой инфекции на территории Сибири и, в особенности, Томской области. Очаговая форма, являющаяся наиболее тяжелым клиническим вариантом клещевого энцефалита, приводит к поражению центральной нервной системы с риском инвалидизации и летального исхода. Вместе с тем, менингеальная форма, наряду с типичными симптомами, включающими высокую лихорадку, головную боль, рвоту, менингеальные симптомы и патологические изменения ликвора, в случае тяжелого течения может сопровождаться сомноленцией и психомоторным возбуждением, а также рассеянной неврологической симптоматикой, отражающей заинтересованность отдельных черепных нервов и серого вещества головного мозга. Поэтому к числу проблем диагностики этой инфекции можно отнести раннее распознавание очаговой формы, которую в начале заболевания сложно дифференцировать от тяжело протекающей менингеальной формы клещевого энцефалита.

Одной из современных направлений диагностики некоторых тяжело протекающих инфекционных заболеваний является разработка математических моделей и диагностических алгоритмов, которые могли бы использоваться для определения тяжести и прогнозирования исходов заболевания. В литературе имеются публикации, посвященные

разработке таких моделей на основе анализа эпидемиологических, клинико-лабораторных данных, при других инфекционных заболеваниях с тяжелым течением и/или исходами, включая лихорадку денге и исходовый клещевой боррелиоз. Известно, что поскольку клинические формы инфекционных заболеваний могут иметь отличия по воспалительному, цитокиновому ответу, а также по уровням активности окислительного стресса и другим острофазным параметрам, то потенциально эти показатели также могут быть применены в качестве предикторов течения и исходов инфекционной патологии. Так, помимо оценки продукции цитокинов, в качестве таких дополнительных прогностических критериев, может быть использовано определение продуктов перекисного окисления липидов, включая малоновый диальдегид, и связанные с ними показатели цитогенетической нестабильности. Это потому, что многие вирусные инфекции, включая клещевой энцефалит, сопровождаются индукцией повреждений ДНК в различных типах клеток, ассоциированных с интенсификацией окислительного стресса и активностью провоспалительных цитокинов. К факторам, от которых может зависеть тяжесть клинического течения клещевого энцефалита, также относят присутствие в генотипе больного определенных типов мутаций в некоторых генах, контролирующих иммунный ответ.

В связи с этим, целью диссертационной работы Е.В. Замятиной явилось: выявить наиболее информативные клинико-эпидемиологические, иммунологические и цитогенетические критерии прогнозирования риска тяжелых клинических форм острого клещевого энцефалита в ранние сроки заболевания – можно признать актуальной.

Для достижения поставленной цели автором были четко сформулированы задачи исследования, которые логично вытекают из поставленной цели. Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) Минздрава России.

Научная новизна исследования. Впервые с применением пошагового бинарного логистического регрессионного анализа и ROC-анализа, выявлены наиболее информативные клинико-эпидемиологические параметры. Это показатели цитокинового статуса, активности перекисного окисления липидов и цитогенетической нестабильности, являющиеся предикторами повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита, а также на этой основе были разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать риск менингеальной и очаговой форм острого клещевого энцефалита в начальный период болезни. Для каждого прогностического критерия были определены весовые коэффициенты доказательности и прогностической силы каждого параметра, что позволило исключить все несущественные или избыточные переменные. В результате исследования впервые было доказано, что к значимым предикторам очаговой формы клещевого энцефалита относятся: показатель активности окислительного стресса – малоновый диальдегид, критерии цитогенетической нестабильности, включавшие частоту клеток буккального эпителия с микроядрами и частоту Т-лимфоцитов с микроядрами в культуре клеток периферической крови, изменение в продукции некоторых цитокинов. Впервые изучена роль влияния на клиническое течение клещевого энцефалита полиморфизма генов глутатион-S-трансфераз, одной из наиболее важных групп ферментов системы антиоксидантной защиты. Установлено, что наличие этих хромосомных нарушений определяет активность окислительного стресса и уровень клеток с повреждениями ДНК.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации не вызывают сомнений и обеспечены продуманным дизайном исследования, включающим критерии отбора участников, достаточным объемом репрезентативных групп, использованием современных иммунологических, биохимических, цитологиче-

ских, молекулярно-генетических методов. Для статистической обработки применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики, включая бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ. Для создания математических моделей и диагностических алгоритмов количественной оценки прогноза различных клинических форм КЭ использовались специализированные модули программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США).

Выводы, положения и практические рекомендации, сформулированные автором, обоснованы, логичны и являются итогом решения задач, поставленных для достижения цели исследования.

В первом и втором выводах на основе анализа эпидемиологических, клинических и лабораторных данных автор определяет наиболее информативные прогностические критерии повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита в ранние сроки болезни (от момента начала лихорадки до появления очаговых симптомов). **В третьем выводе** установлены наиболее значимые иммунологические и цитогенетические предикторы очаговой формы клещевого энцефалита, а **в четвертом выводе** дано заключение о взаимосвязи между показателями активности окислительного стресса, продукцией провоспалительных цитокинов и уровнем хромосомных нарушений. На основании полученных данных построены три математических модели (**пятый вывод**), которые потенциально могут быть использованы врачами для формирования в раннем периоде заболевания групп пациентов с повышенным риском развития очаговой или менингеальной формы клещевого энцефалита.

По результатам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах из списка ВАК РФ, из них 1 статья - в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Теоретическая и практическая значимость диссертации. Полученные данные позволяют рассматривать активацию окислительного стресса как один из важных механизмов повышения уровня цитогенетической нестабильности при клещевом энцефалите. Научно обоснованно, что частота клеток с цитогенетическими нарушениями у больных КЭ зависит от присутствия в генотипе больного нефункционирующих генов глутатион-S-трансфераз *GSTM1(0/0)* и *GSTT1(0/0)*. Идентифицированы наиболее значимые клинико-эпидемиологические и иммуноцитогенетические прогностические критерии и построены три взаимозаменяемые математические модели, позволяющие формировать группы риска очаговой и менингеальной групп клещевого энцефалита в ранний период заболевания (до появления очаговой симптоматики) и расширить представления о возможностях прогнозирования очаговой формы клещевого энцефалита.

Структура и содержание диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах, состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), практических рекомендаций, выводов, списка условных сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 183 источника, из которых 72 отечественных и 111 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 14 рисунками.

Во введении достаточно убедительно обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, теоретическое и практическое значение работы, данные апробации материалов диссертации, положения, выносимые на защиту. Цель работы сформулирована в соответствии с названием, задачи изложены конкретно и сопоставимы по значимости с уровнем кандидатской диссертации.

В главе I «Обзор литературы» представлены современные представления об эпидемиологических, клинических и клинико-

лабораторных прогностических критериях повышенного риска тяжелого течения клещевого энцефалита, а также о возможностях математических моделей и алгоритмов для прогноза тяжести течения клещевого энцефалита и других инфекционных заболеваний.

Кроме того, суммированы современные данные, полученные отечественными и зарубежными авторами, касающиеся особенностей иммунного ответа и цитокинового статуса при различных клинических формах клещевого энцефалита. Приведены основные данные о механизмах цитогенетических нарушений, индуцированных вирусами, и их связи с окислительным стрессом при различных инфекционных заболеваниях, а также представлены результаты исследований, посвященных изучению роли полиморфизма некоторых генов как одного из факторов риска клинически более тяжелых форм клещевого энцефалита и других инфекций. В целом, из обзора становится ясно, какие вопросы обсуждаемой проблемы остаются нерешенными, а также не остается сомнений в значимости и актуальности выбранной автором темы.

В главе 2 «Материалы и методы» подробно описан дизайн исследования. Описание включает характеристику обследованных больных, использованные в работе методы и объем исследований. Всего в исследование включено 274 человека, в том числе 53 больных лихорадочной формой, 138 больных менингеальной формой, 26 больных очаговой формой клещевого энцефалита и контрольная группа, состоящая из 57 здоровых добровольцев. Проведено изучение историй болезней, откуда получена информация об эпидемиологическом анамнезе, жалобах, объективном статусе и результатах лабораторных тестов. Подробно описаны применяемые иммунологические, цитогенетические, молекулярно-генетические методы. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики, включая бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

В главе 3, содержащей результаты собственных исследований, проанализированы основные эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные данные больных менингеальной и очаговой формами острого клещевого энцефалита и выявлены наиболее значимые предикторы повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита в начальном периоде заболевания (от момента начала лихорадки до появления очаговых симптомов). Кроме того, дана оценка цитокинового статуса, цитогенетической нестабильности и активности окислительного стресса у больных менингеальной и очаговой формами острого клещевого энцефалита и выявлены на этой основе наиболее значимые ранние предикторы повышенного риска очаговой формы клещевого энцефалита в начальном периоде заболевания. Изучено влияние на уровень цитогенетической нестабильности носительства функционирующих или нефункционирующих вариантов генов глутатион-S-трансфераз в генотипе больных острым клещевым энцефалитом. Разработаны на основе анализа клинико-эпидемиологических данных, а также показателей цитокинового и цитогенетического статусов математические модели для раннего прогноза очаговой формы острого клещевого энцефалита.

Глава 4 «Обсуждение результатов собственных исследований» написана в традиционном стиле, содержит обсуждение основных положений диссертационной работы с использованием ссылок на современную научную литературу.

«Выводы» полностью соответствуют поставленным задачам и отражают основные результаты исследования.

Рекомендации, предложенные автором, являются полезным дополнительным инструментом, который может быть использован практическим врачом для формирования групп повышенного риска менингеальной и очаговой форм клещевого энцефалита в раннем периоде заболевания. Автор оценивает возможности дальнейшей разработки темы

исследования и перспектив применения результатов в практическом здравоохранении с учетом совершенствования клинической инфектологии.

Автореферат отражает основные положения выполненной диссертационной работы.

В целом, работа Е.В. Замятиной выполнена на высоком методическом уровне, достаточном клиническом материале и объеме исследований для получения и обоснования выносимых на защиту положений и рекомендаций.

Замечания и вопросы по диссертации. Замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет. В процессе оппонирования диссертационной работы возникли несколько вопросов диссертанту:

1. Имеются ли возможности активного внедрения использованных Вами методик как предикторов риска очаговой формы клещевого энцефалита в широкую клиническую практику?
2. Каковы основные причины летального исхода при очаговых формах инфекции?
3. Проводились ли исследования по выявлению генотипа возбудителя как предиктора очаговых форм клещевого энцефалита?

Закключение. Диссертационная работа Замятиной Евгении Владимировны на тему «Клинико-иммуноцитологические особенности и критерии прогнозирования течения острого клещевого энцефалита», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой. В данной диссертационной работе на основании выполненных автором исследований решена научная проблема — выявление наиболее информативных клинико-эпидемиологических, иммунологических и цитогенетических критериев прогнозирования риска тяжелых клинических форм острого клещевого энцефалита в ранние сроки заболевания. Работа по своей актуаль-

врач
З. С. С. С.

Аитов Курбандурды

Дата: 30 ноября 2018 г.

Подпись Аитова Курбандурды заверяю:

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1

Тел. +7(3952)24-38-25; Моб. +79025131005

E-mail: aitov@mail.ru



Подпись: Шимова К. Удостоверяю
Специалист по кадровой работе С.С. Роттерова сбл
« 30 » ноября 20 18

