

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Картополовой Екатерины Вячеславовны на тему «Патогенетическое значение оксида азота в развитии гемодинамических нарушений при гриппе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - Инфекционные болезни

### 1. Актуальность избранной темы

Эпидемический процесс при гриппе проявляется в виде ежегодных сезонных эпидемических подъемов. Эпидемии гриппа в России являются составной частью глобального эпидемического процесса. В Российской Федерации ежегодно регистрируются сотни тысяч заболевших гриппом, что может составлять от 5% до 15% от численности населения, а у 2 - 3% заболевших наблюдается тяжелое или осложненное течение инфекции с неблагоприятным исходом. Детальный анализ, проведенный экспертами ВОЗ, показал, что клиника современного гриппа, обусловленного вирусом H1N1pdm-2009, существенно отличается от характерной для сезонного гриппа: быстрое и выраженное развитие токсикоза и дыхательной недостаточности. Установлено, что данный штамм вируса гриппа обладает способностью к индукции «цитокинового шторма» (Киселев О.И и др.2009, Das K. Et al.,2010). Индукция провоспалительного ответа организма является опасным фоном для дальнейшего развития тяжелых последствий инфекции (Evans A. et al.,2009. Guo H.H. et al.,2010). Под влиянием иммуногенных и провоспалительных агентов происходит экспрессия гена, ответственного за синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS), а соответствующие клетки выделяют в тысячу раз больше (NO) оксида азота (Stuehr D.J.,1999). Известно, что NO является мощным вазодилататором, принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, уровня АД, системной и региональной гемодинамики (Марков Х.М., Надирашвили С.А.,2004).

Вопрос о влиянии гриппа на состояние сердечно-сосудистой системы изучался рядом авторов (Яковлев А.А. и др.,2010, Цинзерлинг А.В. и др.,2011. Лобзин Ю.В. и др., 2012). Были выявлены наиболее выраженные изменения сосудистого тонуса, находящиеся в прямой зависимости от тяжести течения инфекции. Однако, представление о роли нитроксидазических процессов в развитии гемодинамических нарушений у больных гриппом различной степени тяжести требует уточнения и может иметь важное терапевтическое значение.

Таким образом, представленное выше свидетельствует об актуальности и перспективности дальнейших исследований роли NO-сигнальной системы в патогенезе гемодинамических нарушений при гриппе. Тема диссертационного исследования Картополовой Е.В. несомненно актуальна.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность основных научных положений диссертационной работы обеспечена достаточным количеством обследованных пациентов (199 человек), которые были разделены на две группы в зависимости от степени тяжести гриппа (103 пациента со средней степенью тяжести и 96 больных с тяжелым гриппом).

Степень обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается применением современных исследовательских методик, которые позволили автору всесторонне оценить состояние гемодинамики в исследуемой когорте больных. Автор проводил определение у больных гриппом с различной степенью тяжести уровень конечных стабильных метаболитов NO и их суммарную концентрацию в сыворотке крови в сопоставлении с аналогичным показателем у условно здоровых лиц (группа контроля), что позволило судить о гиперпродукции NO при гриппе. Обоснованными являются также установленные в диссертации закономерности о взаимосвязи между показателями гемодинамического профиля и уровнем нитроксидемии у больных гриппом. В работе применен обоснованный выбор фармакологического средства – меглюмина натрия сукцината, обладающего антиоксидантной и антигипоксической активностью, в купировании выявленных изменений гемодинамики, связанных с избыточной продукцией оксида азота.

Таким образом, примененный диссертантом всесторонний подход к оценке состояния гемодинамического профиля у больных гриппом различной степени тяжести позволил сделать вполне обоснованные выводы. Диссертация характеризуется высокой степенью обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

## **3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы, представленной к защите диссертации, следует считать достоверными ввиду того, что диссертант провела приоритетный анализ особенностей продукции метаболитов оксида азота в организме больных гриппом в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса. Впервые установлена корреляционная зависимость между показателями гемодинамического профиля и уровнем нитроксидемии у больных гриппом. Впервые показано, что степень изменений гемодинамического профиля у больных гриппом зависит от уровня продукции оксида азота, что в свою очередь определяется степенью тяжести течения заболевания. Автор впервые показала нитроксидингибирующее действие производного янтарной кислоты – меглюмина натрия сукцината при гриппе различной степени тяжести.

Все это подтверждает очевидную научную новизну диссертационного исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Картополовой Е.В. обобщают массив эмпирических данных. Исследования выполнены у 199 больных гриппом с применением современных методов клинико-лабораторных исследований.

Полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке.

Научные положения, выводы и практические рекомендации строго соответствуют результатам статистической обработки данных, которые подробно представлены в 24 таблицах и 26 рисунках и в 4-х главах собственных исследований. Основные результаты диссертационного исследования полно отражены в 27 печатных работах, 3 из которых - в изданиях рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертационных работ.

#### **4.Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационное исследование Картополовой Е.В. существенно расширяет современные представления о влиянии продукции оксида азота на состояние гемодинамики у больных гриппом в зависимости от степени тяжести инфекции. Кроме того, результаты диссертационной работы Картополовой Е.В. дополняют и углубляют представление о возможностях патогенетически ориентированной терапии у больных гриппом. Для клинической работы врача-инфекциониста весьма важной является вытекающая из результатов работы рекомендация о целесообразности определения интегрального показателя состояния гемодинамики – ОПСС с целью своевременной коррекции гемодинамических расстройств.

Результаты данного диссертационного исследования характеризуются высокой значимостью для инфектологии, как в углублении знаний о патогенезе гриппа, так и для оптимизации фармакотерапии больных гриппом.

#### **5. Конкретные рекомендации по использованию полученных результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы Картополовой Е.В. могут быть использованы в преподавании инфекционных болезней обучающимся медицинских вузов, а также слушателям факультетов (институтов) дополнительного профессионального образования в последипломной подготовке врачей. Полученные новые данные могут быть использованы на практических занятиях и в лекционном курсе по теме «Грипп».

Полученные Картополовой Е.В. результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения меглюмина натрия

сукцината (Реамберин) в комплексном лечении больных гриппом средней и тяжелой степенью тяжести с целью коррекции гемодинамического статуса.

## **6. Оценка содержания и завершенности диссертации**

Диссертация Картополовой Е.В. имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4-х глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 186 источников, в том числе 98 отечественных и 88 зарубежных. Работа изложена на 140 листах печатного текста. Результаты собственных исследований представлены в 24 таблицах и 26 рисунках. Структура и оформление диссертации Картополовой Е.В. соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации».

Во введении подробно обоснована актуальность избранной темы. Четко сформулированы цель и задачи исследования, наглядно продемонстрированы научная новизна и практическая значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту, охарактеризована апробация результатов исследования, приведены сведения о публикации основных результатов исследования и внедрение их в медицинскую практику. В соответствии с современными требованиями четко описаны методология и методы исследования, определена степень личного участия автора на всех этапах работы.

Обзор литературы посвящен современным представлениям о состоянии сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторного русла при гриппе, отражены патологические и физиологические эффекты оксида азота и его влияние на гемодинамику, показаны возможности фармакологической коррекции гиперпродукции оксида азота. Важным достоинством обзора литературы является его интегрированный характер, показывающий, что в современной литературе сведений о роли оксида азота в развитии гемодинамических нарушений у больных гриппом нет, также отсутствуют данные о влиянии производного янтарной кислоты - меглюмина натрия сукцината на его продукцию у пациентов с гриппозной инфекцией.

Анализ главы «Материалы и методы исследования» свидетельствует об обстоятельном подходе к организации исследования. Методический раздел содержит полное описание дизайна клинического и лабораторного исследования, приведены данные по сопоставительному анализу сформированных групп пациентов. В конце главы описаны методы статистического анализа, использованные в работе.

В главе 3 представлена клиническая характеристика больных гриппом. В зависимости от степени тяжести пациенты были распределены на 2 группы (103 человека со среднетяжелым и 96 – с тяжелым гриппом). Общая характеристика пациентов в обеих группах по всем параметрам была сопоставима. При анализе клинических проявлений в группах сравнения установлено, что пациенты с тяжелой формой инфекции имели более

продолжительные по времени интоксикационный и катарально-респираторный синдромы.

В главе 4 приведены результаты, полученные при анализе показателей гемодинамического профиля в зависимости от степени тяжести гриппа. Отмечено, что наиболее выраженные изменения регистрировались среди величин МСВ и ОПСС у пациентов с тяжелым течением гриппа. На основании полученных данных делается вывод о гипердинамическом типе кровообращения, вероятно, обусловленном гиперпродукцией оксида азота. Предполагаемая взаимосвязь между продукцией NO и параметрами центральной и периферической гемодинамики подтверждена с помощью корреляционного анализа: показано, что уровень конечных стабильных метаболитов NO коррелирует со степенью тяжести гриппа (глава 5).

В главе 5 проведен анализ показателей нитроксидазного обмена у пациентов в зависимости от степени тяжести гриппа и периода болезни. На высоте интоксикации уровень метаболитов NO повышен (в большей степени - при тяжелом течении гриппа), а в периоде ранней реконвалесценции изученные параметры были сопоставимы с аналогичными у лиц в группе сравнения (условно здоровые). Установлено, что между концентрацией метаболитов NO в период разгара гриппа и степенью тяжести болезни имеется прямая корреляционная связь, а в период ранней реконвалесценции такой зависимости не прослеживалось.

Заслуживают внимания результаты изучения эффективности применения меглюмина натрия сукцината у больных гриппом различной степенью тяжести с целью коррекции продукции NO (глава 6). Полученные результаты позволили диссертанту установить что курсовое применение производного янтарной кислоты - меглюмина натрия сукцината устраняет нарушения в продукции NO, достоверно уменьшает продолжительность гемодинамических расстройств и ускоряет клиническое выздоровление больных гриппом. Данное утверждение основано на сопоставлении с аналогичными фактическими данными у пациентов, которым не назначался Реамберин.

В главе «Заключение» Картополова Е.В. обобщает результаты собственного исследования в сопоставлении с данными литературы. Указанный раздел работы отражает зрелость автора как самостоятельного научного работника.

Диссертация завершается 4-я подробными выводами, которые вытекают из сути проведенного исследования и полностью согласуются с количественными данными, представленными в главах собственных исследований.

Таким образом, диссертационное исследование, выполненное Картополовой Е.В. является полностью завершённым и написанным на весьма актуальную тему. Текст диссертации и автореферат работы полностью идентичны по всем разделам.

Высоко оценивая диссертационное исследование в целом, отмечая полноту, доказательность и смысловую завершенность работы хотелось бы

задать несколько вопросов диссертанту с целью уточнения некоторых положений диссертации:

1. Какова роль вируса гриппа в индуцировании гиперпродукции оксида азота и в развитии гемодинамических нарушений?

2. Как связано антиоксидантное действие меглюмина натрия сукцината с влиянием на продукцию оксида азота?

Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не препятствуют общей положительной оценке диссертационной работы.

### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Картополовой Екатерины Вячеславовны на тему «Патогенетическое значение оксида азота в развитии гемодинамических нарушений при гриппе» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача - выяснение влияния продукции оксида азота на состояние гемодинамики у больных гриппом различной степени тяжести для обоснования патогенетически обусловленной терапии посредством ингибирования синтеза оксида азота меглюмина натрия сукцинатом, что имеет существенное значение для клиники инфекционных болезней и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, а ее автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.09 – Инфекционные болезни),

профессор,

заведующий кафедрой инфекционных болезней

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Мартынов Владимир Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

телефон: (4912) 46-08-01, факс: (4912) 46-08-08, e-mail: [ryazgmu@mail.ru](mailto:ryazgmu@mail.ru)

Подпись профессора Мартынова В.А. заверяю:

проректор по научной работе

и инновационному развитию

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, д.м.н.

