



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail: corpus@ksma.ru  
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК 040349001

№ 3824 от "18" 11 2019 г. на № \_\_\_\_\_ от "\_\_\_" "\_\_\_" 20\_\_\_ г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Кубанский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
С.Н. Алексеенко

«18» ноября 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертацию Шарифуллиной Ленары Дауфитовны «Клинико-патогенетические аспекты иксодового клещевого боррелиоза (на примере Республики Башкортостан)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 — инфекционные болезни

#### Актуальность избранной темы

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) является распространенной природно-очаговой инфекцией на территории Российской Федерации (РФ) с достаточно высоким уровнем заболеваемости. В настоящее время боррелиозная инфекция выявляется в 73 регионах РФ. Количество регистрируемых случаев заболевания в РФ с 2010 по 2016 гг. колеблется от 5,7 до 9,9 тыс. в год.



В патогенезе ряда инфекционных заболеваний установлена роль дисбаланса между Th1- и Th2- типами ответа иммунной системы, выражающаяся изменением продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и влияющая на интенсивность деструктивно-воспалительных и восстановительных процессов в динамике заболевания. В литературе имеются сведения об изменении цитокинового статуса у больных ИКБ, однако полученные результаты нередко противоречивы и не рассмотрены во взаимосвязи с основными клинико-лабораторными показателями, системой гемостаза, недостаточно полно выяснено их патогенетическое значение.

Одним из ведущих звеньев патогенеза ИКБ является повреждение эндотелия сосудов с последующим вовлечением в патологический процесс системы тромбоцитарного и плазменного гемостаза. В доступной литературе имеются сведения о роли медиаторов иммунного ответа – цитокинов в развитии ДВС-синдрома и других нарушений гемостаза, об их влиянии на функциональную активность тромбоцитов, коагуляционное звено гемостаза и фибринолитическую активность крови.

Таким образом, актуальность диссертации Л.Д. Шарифуллиной, в которой рассмотрена взаимосвязь клинических проявлений с базовыми показателями гемостаза, уровнем цитокинов у больных боррелиозом, не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В работе приведена клинико-лабораторная характеристика эритемной и безэритемной форм боррелиозной инфекции, регистрируемых на территории РБ, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. Впервые на территории республики выявлены случаи ИКБ, вызванные *B. miyamotoi*.

Показана зависимость изменений в цитокиновом статусе от степени тяжести и клинической формы боррелиозной инфекции. Определены статистически значимо высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) в периоде разгара и противовоспалительных (IL-4, IL-10) и



двух провоспалительных (IL-6, IFN- $\gamma$ ) цитокинов в периоде обратного развития симптомов болезни.

Впервые исследовано содержание провоспалительного IL-18 в сыворотке крови в динамике боррелиозной инфекции, в сопоставлении с IFN- $\gamma$ , показано его про- и противовоспалительное действие.

В остром периоде ИКБ выявлено уменьшение количества тромбоцитов, удлинение АЧТВ, ТВ и повышение уровня Д-димера, более выраженные при безэритемной форме болезни ( $p < 0,01$ ) среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой степенью тяжести заболевания.

### **Значимость для науки и производства (практики) полученных автором диссертации результатов**

Выявление подтвержденных случаев ИКБ, обусловленного *B.miyamotoi*, на территории РБ позволяет рекомендовать комплексное лабораторное обследование на боррелиоз, вызванный *B.miyamotoi*, больных с заболеваниями, сопровождающимися высокой лихорадкой после присасывания клеща и при отсутствии эритемы.

Полученные результаты изменения цитокинового профиля в динамике болезни отражают степень выраженности ранней воспалительной реакции и могут использоваться в качестве дополнительного критерия для определения степени тяжести ИКБ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность ГБУЗ РБ инфекционная клиническая больница №4, г. Уфа, инфекционных отделений и КИЗ Янаульской, Татышлинской центральных районных больниц Республики Башкортостан и используются в педагогическом процессе на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.



## **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений**

Цели и задачи соответствуют названию диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, адекватно формулируют наиболее значимые закономерности, установленные автором по результатам исследования. Обоснованность выводов подтверждена достаточным объемом клинического материала, адекватной статистической обработкой, корректным анализом и интерпретацией полученных данных.

Работа выполнена на современном методическом уровне. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistics 6,0. Достоверность полученных результатов обеспечена применением методов исследования, адекватных поставленным задачам. Количество оцениваемых показателей достаточно для проведения полноценного анализа и формулировки достоверных выводов.

## **Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, замечания по оформлению**

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключительной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений.

Работа иллюстрирована 13 таблицами и 29 рисунками. Список литературы представлен 249 источниками, из которых 141 отечественных и 108 зарубежных.

Введение отражает актуальность, чётко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автором представлен анализ литературы, позволяющий в полной мере оценить современные аспекты патогенеза иксодового клещевого боррелиоза, состояния свертывающей системы и значение иммуноцитоклиновых изменений в патогенезе иксодового клещевого боррелиоза. Обзор написан грамотно, литературным языком.



В главе 2 описаны дизайн и методы научного исследования. Дизайн исследования адекватен поставленной цели и задачам, соответствует принципам доказательной медицины. Методы статистического анализа соответствуют стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Количество больных достаточно для проведения качественного статистического анализа и обоснования выводов. В главе приводится количество обследованных больных, но не указан объем проведенного лабораторного исследования. Не ясно количество больных обследованных методом иммунного блоттинга, количество проведенных исследований цитокинов, концентрации Д-димера, количество исследований для выявления *B. miyamotoi*. В описании метода серологической диагностики иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* (раздел 2.3.3) приводится описание относящееся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* без детализации и указания видов боррелий к которым проводилось тестирование образцов. При характеристике группы обследованных больных не указан день болезни на который происходила госпитализация в стационар, что в последующем затрудняет интерпретацию результатов.

Результаты собственных исследований представлены в четырёх главах. В главе 3 представлена клиническая характеристика 116 больных ИКБ. У 98 пациентов (84,5%) зарегистрирована эритемная форма боррелиозной инфекции. Автор сопоставляет выраженность клинических синдромов со степенью тяжести и клиническими формами заболевания. Однако, ряд сравниваемых признаков был положен автором в основу разделения больных на группы по тяжести течения: «Критериями тяжести течения ИКБ явились: совокупность клинико-лабораторных данных, включающих в себя уровень и продолжительность лихорадки, наличие и выраженность общетоксических проявлений, нарушения функций органов и систем» (стр. 51). Из приведенного далее сравнения групп необходимо исключать данные критерии. Тем не менее, ряд признаков, выделенных автором работы, может быть включен в дополнительные критерии оценки тяжести течения ИКБ.

Диссертантом приведен клинический пример ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.

Полученные автором результаты о сравнительной характеристике клинической картины эритемной и безэритемной формы ИКБ средней степени тяжести в целом соответствуют данным других исследователей, но



имеют свои особенности по выраженности инфекционно-воспалительного синдрома.

Диссертантом выявлено, что при безэритемной форме боррелиозной инфекции среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой отмечаются статистически значимо ( $p < 0,01$ ) низкие показатели тромбоцитов, удлинение ТВ и АЧТВ, повышение уровня D-димера в крови, которые свидетельствуют об активации коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза и могут отражать степень тяжести инфекционного процесса.

Выявлена статистически значимая ( $p < 0,05$ ) положительная корреляционная связь между длительностью артромиалгического синдрома и числом тромбоцитов в периоде ранней реконвалесценции при среднетяжелом течении ИКБ.

Глава 4 посвящена изменениям цитокиновых показателей в зависимости от степени тяжести ИКБ в разные периоды заболевания (в период разгара и ранней реконвалесценции). Автором установлено, что период разгара боррелиозной инфекции характеризуется усиленной продукцией провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-18, с постепенным уменьшением их уровня в динамике болезни, что отражает раннюю воспалительную реакцию и активацию клеточного звена иммунного ответа. Выявлено постепенное повышение уровня содержания в крови IL-4 и IL-10 и IL-6, IFN- $\gamma$  с достижением своего пика к периоду обратного развития симптомов болезни на фоне значительного снижения продукции провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о развитии гуморального и клеточного иммунного ответов, приводящих к элиминации возбудителя и выздоровлению больного. Показатели цитокинового профиля статистически значимо выше при безэритемной форме боррелиозной инфекции по сравнению с эритемной формой заболевания.

В главе 5 изучен факторный анализ между показателями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от степени тяжести и периода болезни.

В остром периоде иксодового клещевого боррелиоза легкой и средней степени тяжести установлены прямые средней силы корреляционные взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-18) в крови и продолжительностью лихорадки и артромиалгического синдрома ( $p < 0,05$ ), которые указывают на выраженность ранней воспалительной реакции и отражают степень тяжести боррелиозной инфекции.



В заключении диссертационной работы проведено аналитическое обсуждение результатов исследования в сопоставлении с имеющимися в медицинской научной литературе данными. Работа завершается выводами, практическими рекомендациями, возможными направлениями дальнейшей разработки темы, списком литературы и использованных в работе сокращений. Выводы соответствуют задачам исследования и раскрывают поставленную цель.

Таким образом, работа Шарифуллиной Л.Д. представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование. Указанные замечания не влияют на научную ценность представленного диссертационного исследования. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

В автореферате изложены основные положения и выводы диссертации, отражена обобщающая характеристика работы. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

#### **Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати**

Основные положения диссертации отражены в 11 научных работах, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Материалы диссертации доложены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием и конгрессах.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Шарифуллиной Ленары Дауфитовны на тему: «Клинико-патогенетические аспекты иксодового клещевого боррелиоза (на примере Республики Башкортостан)», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 — инфекционные болезни, выполненная под руководством профессора, доктора медицинских наук Р.Т. Мурзабаевой, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи — установление



патогенетического значения параметров цитокинового статуса, гемостаза и клинических синдромов, их взаимосвязей при иксодовым клещевым боррелиозе для оценки степени тяжести заболевания, имеющей научно-практическое значение для инфекционных болезней.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа Шарифуллиной Л.Д. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присвоения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Отзыв на диссертацию Шарифуллиной Л.Д. на тему «Клинико-патогенетические аспекты иксодового клещевого боррелиоза (на примере Республики Башкортостан)» обсужден и утвержден на заседании кафедры инфекционных болезней с курсом фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 18 ноября 2019 г.).

Заведующий кафедрой инфекционных болезней

и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.09)

профессор

Марина Геннадьевна Авдеева

Подпись доктора медицинских наук профессора М.Г. Авдеевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

доктор философских наук

профессор



Татьяна Афанасьевна Ковелина

Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д.4

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Телефон: 8 (861) 268-36-84; сайт <http://www.ksma.ru>; [mailcorpus@ksma.ru](mailto:mailcorpus@ksma.ru)