

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Малинина Олега Витальевича на диссертационную работу **Латыповой Гульнары Руслановны** «Клинико-патогенетическое значение гомоцистеина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности **14.01.09 - инфекционные болезни****

Актуальность темы исследования

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является серьезной проблемой здравоохранения для многих эндемичных территорий Российской Федерации, в частности и для Республики Башкортостан (РБ), являющейся одним из крупных очагов данного заболевания. Несмотря на проведение дератизационных мероприятий, сохраняются высокие показатели заболеваемости ГЛПС в РБ, которые многократно превышают общероссийские.

Разнообразный спектр клинических синдромов и симптомов болезни, частота тяжелых форм ГЛПС, развитие серьезных осложнений (ИТШ, ДВС-синдром, ОПН) определяют социальную значимость данной патологии. Основные патогенетические аспекты ГЛПС активно исследуются уже несколько десятилетий, тем не менее, некоторые его звенья все еще остаются недостаточно изученными. В последние годы имеются работы по исследованию отдельных маркеров эндотелиальной дисфункции и острого почечного повреждения при ГЛПС. В этой связи является целесообразным изучение патогенетического значения гомоцистеина в качестве одного из факторов эндотелиальной и почечной дисфункции при ГЛПС. Установлено,

что почки отвечают за элиминацию гомоцистеина из крови, поэтому при их функциональных нарушениях наблюдается гипергомоцистеинемия. В метаболизме гомоцистеина важную роль играют производные витаминов В6, В12 и фолиевая кислота, выполняющие коферментные функции.

Многими исследованиями установлено, что гипергомоцистеинемия наблюдается при хронических заболеваниях почек, болезнях сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем, акушерской патологии, онкологических заболеваниях и др. В научной литературе имеется лишь одна работа по изучению содержания гомоцистеина в крови у лиц, перенесших ГЛПС, в периоде поздней реконвалесценции. Однако вопросы по исследованию гомоцистеина при ГЛПС в динамике заболевания и медикаментозная коррекция его уровня остаются открытыми, необходимо уточнить представление о роли гомоцистеина как единого маркера повреждения эндотелия и почек и возможности применения гомоцистеинкорректирующей терапии у больных ГЛПС с целью усовершенствования лечения при данной патологии.

Таким образом, указанные данные свидетельствуют об актуальности и своевременности диссертационной работы Г.Р. Латыповой, направленной на изучение роли гомоцистеина в патогенезе ГЛПС как одного из факторов эндотелиальной и почечной дисфункции, его взаимосвязей с креатинином, цистатином С, тромбомодулином и основными параметрами гемостаза, а также медикаментозной коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов ГЛПС для расширения представлений о патогенетических аспектах при данном заболевании, оценки степени тяжести, прогнозирования осложнений и оптимизации фармакотерапии больных ГЛПС.

Степень обоснованности основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тщательное изучение и анализ современной литературы позволили автору диссертации получить объективное представление о состоянии

изучаемой проблемы, определив цель, задачи и методы исследования. В представленной работе использованы современные и адекватные поставленным задачам методы, рекомендуемые для медико-биологических исследований. В работе проанализированы результаты обследования и наблюдения 93 пациентов с ГЛПС мужского пола различной степени тяжести. В качестве контрольной группы обследовано 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Репрезентативность выборки, современные методы статистической обработки полученного материала, использование методов параметрической (дисперсионный анализ по Р. Фишеру) и непараметрической статистики (ранговый критерий Манна-Уитни), позволяют судить о достоверности и обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций. По мере представления материалов диссертационной работы автором излагаются научно обоснованные обобщения с интерпретацией оригинального материала в свете парадигм современной инфектологии и данных литературы.

Цель и задачи, поставленные Г.Р. Латыповой, отражают название работы и заявленную специальность «инфекционные болезни».

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, четко сформулированы и логично вытекают из результатов исследования и критического анализа литературных источников, используемых автором в соответствии с требованиями к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Достоверность и новизна полученных результатов исследования

Диссертационное исследование, проведенное автором, выполнено на высоком методическом уровне, результаты подвергнуты научному анализу. Новизна исследований определяется следующим:

показано, что у больных ГЛПС наблюдается гипергомоцистеинемия: уровень гомоцистеина повышается уже в лихорадочный период, достигает

максимума в период олигоурии, и постепенно снижается в полиурическом и реконвалесцентном периодах болезни, оставаясь выше значений контрольной группы ($p < 0,0001$);

выявлены прямые сильные корреляционные связи между уровнями гомоцистеина, креатинина, цистатина С и тромбомодулина при ГЛПС, что свидетельствует о патогенетическом значении гомоцистеина в развитии эндотелиальной и почечной дисфункции;

на фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» отмечалось статистически значимое снижение уровня гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в сыворотке крови, что способствовало уменьшению продолжительности олигоурического периода болезни.

Достоверность основных положений и выводов диссертации определяется значительным объёмом выполненных исследований. Количество оцениваемых показателей достаточно для проведения полноценного анализа и формулировки достоверных выводов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов исследования

Установлено значение определения уровня гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС в качестве раннего маркера дисфункции эндотелия и острого почечного повреждения (ОПП).

Выявление у больных ГЛПС значительного повышения уровня гомоцистеина в крови в начальные сроки болезни позволяет рекомендовать определение данного показателя для оценки степени тяжести и прогнозирования осложнений.

Доказана возможность использования витаминного лекарственного препарата «Ангиовит» в комплексной патогенетической терапии ГЛПС с целью коррекции гипергомоцистеинемии.

Внедрение в практику

Основные результаты исследования внедрены в практику работы иммунологического отдела лаборатории ГБУЗ РБ ИКБ № 4 г. Уфы, используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Материалы диссертации неоднократно докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием и конгрессах. Основные положения диссертации отражены в 16 научных работах, в том числе 4 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Оценка содержания диссертации, её завершённость

Диссертационная работа построена по традиционному плану и изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключительной главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений.

Работа иллюстрирована 2 таблицами и 48 рисунками. Список литературы представлен 248 источниками, из которых 110 отечественных и 138 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 современное состояние проблемы: представление об основных патогенетических механизмах при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, отражена роль гомоцистеина в норме и при различной патологии, гипергомоцистеинемия при патологии почек, показаны возможности фармакологической коррекции гипергомоцистеинемии. Обзор написан грамотно, хорошим литературным языком.

В главе 2 описаны материалы и методы научного исследования. Работа выполнена в дизайне открытого контролируемого типа клинического исследования с учетом применения современной статистической обработки результатов. Дана общая характеристика больных с четкими критериями рандомизации. Все изучаемые группы репрезентативны по численности, полу и возрасту. 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.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах. В главе 3 представлена клинико-лабораторная характеристика 93 больных ГЛПС мужского пола. У всех больных заболевание протекало циклично, и клиническая картина соответствовала классическому течению ГЛПС в зависимости от степени тяжести.

Автором проведен анализ содержания креатинина, основных параметров гемостаза (тромбоциты, фибриноген, АЧТВ), уровня гомоцистеина, показателей тромбомодулина и цистатина С в крови больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести и периода болезни.

С целью изучения патогенетического значения гомоцистеина автором впервые проводилось определение содержания данного маркера в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) и периода (лихорадочный, олигоурический, полиурический и реконвалесцентный) заболевания.

Автором установлено, что уровень гомоцистеина статистически значимо повышается в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,0001$): чем она тяжелее, тем выше содержание гомоцистеина в крови больных ГЛПС. Диссертантом показано, что при ГЛПС различной степени тяжести в динамике болезни наблюдается гипергомоцистеинемия ($p < 0,0001$). В лихорадочный период отмечается заметный подъем содержания гомоцистеина, в разгар болезни определяется максимальное содержание его уровня и медленное снижение в полиурическом и реконвалесцентном периодах, оставаясь выше контрольных значений. Выявленная динамика гипергомоцистеинемии у больных ГЛПС, по мнению автора, является одним из пусковых моментов в повреждении сосудистого эндотелия, наблюдаемая в лихорадочном периоде и указывает на наибольшую деструкцию сосудистого эндотелия в разгар болезни без полного восстановления функции эндотелия в последующие периоды болезни (глава 3.4).

Для более полного изучения патогенетической роли гипергомоцистеинемии у пациентов ГЛПС автором проводилось определение в крови уже известных маркеров эндотелиальной и почечной дисфункции, таких как, тромбомодулин и цистатин С (глава 3.5 и 3.6). Полученные диссертантом данные по определению их уровней в динамике были сопоставимы с изменениями по периодам болезни содержания гомоцистеина в крови.

В главе 3.7 автором проведен корреляционный анализ между показателями гомоцистеина, тромбомодулина, цистатина С, креатинина и основными параметрами гемостаза при ГЛПС. У пациентов ГЛПС различной степени тяжести определены прямые сильные корреляции ($p < 0,0001$) между уровнем гомоцистеина и тромбомодулина (при среднетяжелой форме $r = 0,63 \div 0,92$; при тяжелой форме $r = 0,88 \div 0,94$ и тяжелой с осложнениями форме $r = 0,90 \div 0,96$), между содержанием гомоцистеина и цистатина С (при среднетяжелой форме $r = 0,68 \div 0,91$; при тяжелой форме $r = 0,86 \div 0,93$ и тяжелой с осложнениями форме $r = 0,91 \div 0,94$), между концентрацией гомоцистеина и

креатинина (при среднетяжелой форме $r=0,75\div 0,92$; при тяжелой форме $r=0,72\div 0,94$ и тяжелой с осложнениями форме $r=0,82\div 0,84$). Таким образом, полученные взаимосвязи гомоцистеина с маркерами эндотелиальной и почечной дисфункций автору позволили установить патогенетическое значение гомоцистеина как единого маркера повреждения эндотелия и почек. Между содержанием гомоцистеина и основными показателями гемостаза корреляционной связи не было установлено, отсутствие взаимосвязи, по мнению автора, связано с кратковременной гиперагрегацией и выраженной тромбоцитопенией при ГЛПС.

Отдельный интерес вызывают результаты изучения эффективности гомоцистеинкорректирующего лечения с использованием лекарственного препарата «Ангиовит» у больных ГЛПС (глава 4). Препарат назначали перорально в первые 4 дня болезни по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней. Диссертантом было установлено, что на фоне применения лекарственного препарата «Ангиовит» наблюдалось достоверное укорочение продолжительности олигоурического периода при среднетяжелой ($Z=5,0$, $p<<0,0001$), тяжелой ($Z=4,2$, $p<0,0001$) и тяжелой с осложнениями формах заболевания ($Z=2,9$, $p<0,004$). Также было установлено статистически значимое ($p<0,0001$) снижение содержания гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в крови у больных ГЛПС различной степени тяжести по сравнению с группой пациентов, получающей стандартную терапию.

В главе обсуждение полученных результатов обобщены и проанализированы данные исследования.

В результате проведенной работы автором сформулированы 4 вывода, соответствующие цели и задачам исследования, а также практические рекомендации, имеющие четкую клиническую направленность. Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют данным, изложенным в диссертации, логично вытекают из результатов исследования, обоснованы и достоверны.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат правильно и полно передает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ. Стиль изложения понятен для понимания содержания работы. Содержание автореферата соответствует материалу, представленному в диссертации. Важнейшие положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе, полностью отражены в автореферате, изложенном на 23 страницах.

Диссертационное исследование Латыповой Гульнары Руслановны является завершенным оригинальным научным трудом, представляющим практический и научный интерес. В работе имеются некоторые стилистические ошибки, которые не носят принципиальный характер. В целом литературный и научный стиль заслуживает положительной оценки, равно как и последовательность изложения материала диссертационного исследования.

В ходе рецензирования возникли следующие вопросы:

1. Каков механизм действия лекарственного препарата «Ангиовит»?
2. Проводили ли Вы исследование уровня гомоцистеина у реконвалесцентов ГЛПС в процессе диспансерного наблюдения?

Заключение

Диссертационная работа Латыповой Гульнары Руслановны «Клинико-патогенетическое значение гомоцистеина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне, в которой содержится решение актуальной научной задачи - установление патогенетического значения гомоцистеина в развитии эндотелиальной и почечной дисфункции при

геморрагической лихорадке с почечным синдромом, а также повышение эффективности патогенетической терапии, что имеет существенное научно-практическое значение для инфектологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости исследование Латыповой Г.Р. соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Малинин Олег Витальевич - кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии (14.01.09 - инфекционные болезни)

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 426034, Российская Федерация, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

e-mail:rector@igma.udm.ru

Телефон/факс: +7 (341) 252-62-01

Согласен на обработку персональных данных.

Подпись кандидата медицинских наук, доцента Малинина Олега Витальевича заверяю

« 19 » августа

2020 г.



О.А. Рычкова

Подпись