

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Поповой Ларисы Леонидовны 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) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, занимающая ведущее место среди зоонозных инфекций человека в Российской Федерации (РФ). В Приволжском федеральном округе регистрируются наиболее значительные очаги болезни, составляющие около 80% заболеваемости ГЛПС в РФ. Республика Башкортостан (РБ) является самым активным природным очагом ГЛПС. В последнее десятилетие на территории РБ сохраняется напряженная эпидемиологическая обстановка по ГЛПС с сохранением стабильно высоких показателей заболеваемости.

Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости, риск развития тяжелых осложнений, такие как ИТШ, ОПН и ДВС-синдром, длительная потеря трудоспособности больного обуславливают сохранение значимости изучения патогенеза ГЛПС, несмотря на широкую исследованность патогенетических аспектов данной патологии. Общеизвестно, что ключевое звено патогенеза ГЛПС – поражение системы микроциркуляции, однако некоторые патогенетические механизмы заболевания остаются полностью не раскрытыми.

На сегодняшний день существует ряд исследований по изучению факторов эндотелиального и почечного повреждения при ГЛПС. В этой связи, является уместным изучение патогенетической роли гомоцистеина как одного из маркеров эндотелиальной дисфункции и острого почечного повреждения при ГЛПС.

Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень гомоцистеина в крови имеется при хронической почечной патологии, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, нервных, эндокринных и онкологических болезнях, патологии беременности и др. В литературе

имеется только одна работа по исследованию сывороточной концентрации гомоцистеина у реконвалесцентов ГЛПС. Вместе с тем, отсутствуют данные по изучению гомоцистеина при ГЛПС в различные периоды болезни с последующей гомоцистеинкорректирующей терапией, следует выяснить роль гомоцистеина в развитии эндотелиальной и почечной дисфункции и возможности фармакологической коррекции его уровня с целью повышения эффективности терапии у больных ГЛПС.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Г.Р. Латыповой, посвященной изучению патогенетического значения гомоцистеина при ГЛПС как одного из маркеров повреждения эндотелия и почек, а также возможности применения гомоцистеинкорректирующей терапии у больных ГЛПС, не вызывает сомнений.

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

Изучение 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 ГЛПС мужского пола различной степени тяжести. В качестве контрольной группы обследовано 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Большой объем выполненных исследований, использованные адекватные методы статистической обработки полученного материала позволяют судить о достоверности и обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций.

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

Основные положения, выносимые на защиту, сформулированы четко, логично и отражают основные результаты исследования. Выводы, полученные диссертантом, соответствуют задачам, аргументированы и обоснованы.

Достоверность и новизна полученных результатов исследования

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 как маркера 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.

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 завершенность

Диссертационная работа 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, четко сформулированную цель, задачи, научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 автором представлен обзор литературы, посвященный современным патогенетическим аспектам ГЛПС, физиологическим и патологическим эффектам гомоцистеина, гипергомоцистеинемии при патологии почек. Отдельной подглавой представлены пути коррекции гипергомоцистеинемии.

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. 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 описана клиничко-лабораторная характеристика 93 больных ГЛПС мужского пола. Автором показано, что заболевание протекало циклично, и клиника не отличалась от типичного течения ГЛПС.

Автором представлены результаты исследования уровня креатинина, основных параметров гемостаза (тромбоциты, фибриноген, АЧТВ), концентрации гомоцистеина, показателей тромбомодулина и цистатина С в крови в зависимости от степени тяжести в динамике ГЛПС.

В главе 3.4 было установлено, что уровень гомоцистеина статистически значимо повышается в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,0001$): чем она тяжелее, тем выше сывороточная концентрация гомоцистеина у больных ГЛПС. Отмечено, что уровень гомоцистеина изменяется и в зависимости от периода заболевания ($p < 0,0001$). В начальной

стадии заболевания регистрируется выраженное увеличение уровня гомоцистеина. Диссертант объясняет, что гипергомоцистеинемия наблюдаемая в лихорадочный период болезни является одним из пусковых моментов в возникновении эндотелиальной дисфункции. В олигоурический период устанавливается пиковая концентрация данного показателя, что указывает на максимальную деструкцию эндотелия сосудов. При наступлении полиурического и реконвалесцентного периодов отмечается постепенное снижение содержания гомоцистеина, превышая значения группы контроля, что, по мнению автора, говорит о неполном восстановлении функции эндотелия в эти периоды, но уже начинающихся определенных репаративных процессов в органах и системах.

В главе 3.5 и 3.6 автором были определены ранее изученные маркеры повреждения эндотелия и почек при ГЛПС, такие как, тромбомодулин и цистатин С. Представленные результаты исследования по изучению их сывороточных концентраций по периодам болезни были идентичны с колебаниями содержания гомоцистеина в динамике заболевания.

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 корреляции не прослеживались, что, по мнению диссертанта, связано с кратковременной гиперагрегацией и выраженной тромбоцитопенией при ГЛПС.

Глава 4 посвящена оценке клинико-лабораторной эффективности лекарственного препарата «Ангиовит» в комплексной патогенетической терапии ГЛПС. При оценке влияния данного препарата на клиническое течение ГЛПС автором было показано достоверное снижение длительности олигоурического периода болезни при различной степени тяжести.

Диссертантом также было выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение сывороточных концентраций гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С у больных ГЛПС при всех формах тяжести болезни по сравнению с группой пациентов со стандартным лечением.

В главе обсуждение полученных результатов Г.Р. Латыпова обобщает и анализирует результаты исследования.

Диссертационная работа завершается 4 выводами, которые согласуются с целью и задачами исследования.

Сформулированы 2 практические рекомендации, содержащие отчетливый клинический профиль. Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично следуют из содержания соответствующих глав диссертации.

Таким образом, диссертационное исследование, выполненное Г.Р. Латыповой, является полностью завершенным. Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации в полном объеме. Принципиальных замечаний по работе нет. Общая оценка диссертационной работы Г.Р. Латыповой положительная.

Вместе с тем, для уточнения отдельных позиций диссертации хотелось бы получить ответы на ряд вопросов:

1. Каков патогенез гипергомоцистеинемии при ГЛПС?
2. С чем связано исключение женщин из исследования?

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, выполнена на актуальную тему и является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - определение патогенетического значения гомоцистеина в качестве единого маркера дисфункции эндотелия и острого почечного повреждения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, а также медикаментозной коррекции гипергомоцистеинемии, что имеет существенное 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:

Попова Лариса Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией (14.01.09 - инфекционные болезни)

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес организации: 426034, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

e-mail: info@samsmu.ru

Телефон/факс: +7 (846) 374-10-01

Согласна на обработку персональных данных.



Подпись доктора медицинских наук, доцента Поповой Ларисы Леонидовны заверяю:

« 10 » августа 2020 г.

