

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Лобзина Владимира Юрьевича о научно-практической значимости диссертации Норка Анны Олеговны на тему: «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология

Актуальность темы диссертации. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) одна из главных проблем здравоохранения на современном этапе. По данным Всемирной организации здравоохранения ЧМТ является одной из трёх ведущих причин смертности населения в мире, при этом для трудоспособного населения нейротравматизм — ведущая причина летальных исходов (Tagliaferri F. et al., 2006; Stein D.M. et al., 2017). На фоне ЧМТ в головном мозге в течение нескольких минут после острого повреждения развивается ряд иммунных реакций, отмечается активация микроглии и астроцитов с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, развитием нейровоспаления и специфических иммунных реакций. Следствием таких реакций может быть как протективный, так деструктивный эффект в отношении нейронов, что влияет на исход заболевания.

В настоящее время развивающееся при травматической болезни мозга нейровоспаление, в развитии которого принимают участие клетки иммунной системы, рассматривается как ключевой фактор в патогенезе повреждения нервной ткани после острой церебральной травмы. Тяжесть ЧМТ не всегда коррелирует с нейровизуализационными изменениями по данным компьютерной томографии, в связи с чем затрудняется определение прогноза заболевания, что предопределяет необходимость разработки дополнительных методов диагностики для снижения уровня смертности и улучшения исходов лечения пострадавших.

В этой связи диссертационное исследование А.О. Норка, посвященное разработке информативных прогностических критериев определения тяжести травмы и течения черепно-мозговой травмы различной степени тяжести в остром периоде на основании оценки состояния клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и цитокинового профиля, является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений подтверждена подробным анализом данных литературы по выбранной теме диссертации, репрезентативным объемом представленных выборок обследованных групп пациентов. Проведена большая работа по изучению и анализу литературных данных, с включением как отечественных, так и международных исследований, и публикаций, посвященных проблеме ЧМТ и иммунологическим изменениям. На основании тщательного анализа имеющихся данных были идентифицированы прогностические маркеры более тяжелого течения ЧМТ, предложена математическая модель прогнозирования тяжести течения травматической болезни мозга. В диссертации наряду с традиционным непараметрическим анализом, использован анализ кривых операционных характеристик, методики построения классификационных деревьев, что позволило разработать клинико-лабораторный алгоритм дифференциации степени тяжести ЧМТ и клинико-иммунологические модели прогнозирования течения ЧМТ различной тяжести. Выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из проведенного анализа полученных данных. Таким образом, все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы А.О. Норка представляются обоснованными, а их достоверность не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. В диссертационном исследовании применен последовательный подход, позволивший получить новые результаты. Диссертация написана доступным языком, тщательно выверена, грамотно оформлена,

иллюстрирована таблицами и рисунками. Автором подробно описана методология исследования, выполнена математико-статистическая обработка данных, проведен анализ результатов исследования в сравнении с данными отечественных и зарубежных авторов. Таким образом, методы, применяемые для достижения поставленной цели и решения задач, были достаточны и адекватны.

В диссертационной работе А.О. Норка впервые определены особенности изменений субпопуляций «поляризованных» Т-хелперов и В-лимфоцитов в периферической крови пациентов с травмой головного мозга различной степени тяжести. Кроме того, установлена значимость изменений концентрации IL-6, IL-18, sCD40L, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG и CXCL10/IP-10 в цереброспинальной жидкости пациентов, перенесших ЧМТ различной степени тяжести.

Разработан иммунологический алгоритм дифференциальной диагностики сотрясения головного мозга, ушиба головного мозга лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. Созданы способы раннего прогнозирования развития нарушений когнитивных функций, интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

Основные положения и результаты диссертационной работы апробированы на научно-практических конференциях, съездах и конгрессах, форумах регионального и федерального уровней, на международных конгрессах.

Значимость для науки и практики результатов диссертации. Полученные данные в значительной степени расширяют представления об особенностях иммунопатогенеза ЧМТ различной степени тяжести в остром периоде. Разработанные автором практические рекомендации имеют большую ценность для врачей первичного звена, неврологов, нейрохирургов. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы диспансерно-поликлинического отделения и учебный процесс ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Сведения о полноте опубликованных результатов. По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК и входящих в международные базы данных Web of

Science и Scopus– 14. Получены 4 приоритетные справки на изобретения РФ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами, 39 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов, методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений, списка цитируемой литературы и списка сокращений. Список литературы включает 175 источников (49 отечественных, 126 зарубежных).

В разделе «Введение» автор определяет актуальность исследования, степень разработанности темы, формулируется цель задачи исследования, положения, выносимые на защиту, определены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы. Все перечисленные пункты позволяют оценить полную адекватность задач, поставленной цели, перспективность избранной научной темы.

Вторая глава детально описывает методы, используемые в исследовании (клинико-неврологические, лабораторные и иммунологические), описан дизайн исследования. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием традиционных, адекватных методов.

Главы с 3 по 7 посвящены результатам собственных исследований. В главе 3 автором представлена детальная характеристика клинико-неврологического, нейропсихологического и инструментальных методов обследования пациентов с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести.

4 глава представляет результаты иммунологических методов исследования. Показаны особенности изменений субпопуляционного состава поляризованных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в периферической крови в зависимости от степени тяжести, проведен ROC-анализ для определения информативности полученных результатов.

5 глава отражает данные исследования, посвященные особенностям содержания цитокинов в цереброспинальной жидкости в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы. Для определения информативности полученных данных был проведен ROC анализ содержания цитокинов.

6 глава посвящена результатам дополнительных методов исследования, включающих оценку уровня основного белка миелина в ЦСЖ пациентов с

ушибом головного мозга лёгкой, средней и тяжёлой степеней тяжести для оценки демиелинизации.

7 глава является обсуждением результатов проведенного исследования и содержит данные по разработке способов ранней диагностики когнитивных нарушений, риска развития интракраниальных гнойно-воспалительных осложнений и риска неблагоприятных исходов заболевания путём построения бинарной логистической регрессии на основании данных полученных в главах с третьей по шестую.

Работу завершает заключение, в котором обобщены полученные результаты. Автором полно и глубоко обсуждены полученные результаты в соответствии с поставленной целью и задачами.

Выводы диссертации вытекают из результатов, полученных автором, достоверность их не вызывает сомнений. Соискателем проведен достаточный объем клинических и инструментальных исследований, что позволяет считать работу завершённой.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание работы, изложенные в нем сведения позволяют получить полноценное представление о проведенном исследовании.

Вопросы. В процессе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каким образом наличие интракраниальных геморрагических изменений в остром периоде травмы (субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома, внутримозговые гематомы) может влиять на развитие нейровоспаления?

2. Какова на Ваш взгляд взаимосвязь между тяжестью ЧМТ и особенностями течения острого периода с последующим возможным развитием нейродегенеративных заболеваний (в частности, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона), и каковы в данном случае перспективы применения верифицированных Вами лабораторных биомаркеров в прогнозировании риска их развития?

3. Возможно ли на основании изменения уровней IL-6, sCD40L, основного белка миелина и других биомаркеров верифицировать факт травматического повреждения головного мозга при отсутствии достаточных клинических признаков ЧМТ (любой степени тяжести), таких как утрата сознания и конградная амнезия?

Возникшие вопросы не снижают ценности результатов, полученных в ходе исследования, не оказывают влияния на общее высокое мнение о работе и носят дискуссионный характер.

Замечания. Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы нет. Отдельные неточности и стилистические погрешности не снимают высокой научной ценности работы.

Заключение. Диссертация Норка Анны Олеговны «Клинико-иммунологический прогноз развития осложнений и исходов черепно-мозговой травмы различной степени тяжести» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, имеющей существенное значение для клинической медицины, в которой содержится решение научной задачи — совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики, оценка риска развития осложнений и неблагоприятных исходов черепно-мозговой травмы. По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям п.9 раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. 21.04.2016 г. N 335, 02.08.2016 г. N. 748, . . . ред. 18.03.2023), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Норка Анна Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.2.7. Аллергология и иммунология (3.2.7. Иммунология) и 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры нервных болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Доктор медицинских наук, профессор

(шифр специальности: 14.01.11 – нервные болезни)

Лобзин Владимир Юрьевич

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Лобзин Владимир Юрьевич

«*31*» *мая* 2023 г.

194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Тел: +7 (812) 292-32-63

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Лобзина Владимира Юрьевича ЗАВЕРЯЮ:

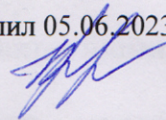
Врио заместителя начальника Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по научной работе

Кандидат медицинских наук, доцент


Овчинников Дмитрий Валерьевич



Отзыв официального оппонента Лобзина В.Ю. поступил 05.06.2023
Ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

 Ю.А. Журавлева

С отзывом официального оппонента Лобзина В.Ю. ознакомлена 05.06.2023
Соискатель

 А.О. Норка