

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО
«РНИМУ» им. Н.И. Пирогова» Минздрава

России, д. б. н., профессор

Д. В. Ребриков



2020г.

ОТЗЫВ

ведущей организации, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Дюкарева Владимира Владимировича на тему: «Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их прогностическая информативность», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы исследования

Среди травматических повреждений, характеризующихся высокой летальностью и инвалидизацией пациентов, наибольший процент приходится на черепно-мозговую травму, многие вопросы патогенеза которой до настоящего времени остаются малоизученными. В развитых странах черепно-мозговая травма является основной причиной смерти и инвалидности среди людей молодого возраста. Для государства в целом черепно-мозговая травма оказывается значительным социально-экономическим бременем.

Воспаление, в развитии которого непосредственное участие принимают клетки иммунной системы (иммунное воспаление), рассматривают как важнейший фактор в патогенезе повреждения мозга при черепно-мозговой травме. Давно сформулированный тезис об абсолютной иммунологической привилегированности мозга в настоящее время пересматривают. Основу для пересмотра дает описание на современном методическом уровне структур головного мозга, лишенных гематоэнцефалического барьера и связывающих таким образом ЦНС с системой кровообращения; достаточно большое число работ, где напрямую поставлен вопрос о воротах для входа/выхода иммунных клеток в мозг, относительно недавнее открытие в ЦНС лимфатических сосудов, несущих молекулы и клетки из паренхимы мозга и цереброспинальной жидкости в регионарные лимфатические узлы. На этом фоне появилась концепция наличия в мозге двух иммунокомпетентных отделов. В паренхиматозном иммунные функции связаны с резидентными клетками микроглии. В непаренхиматозный отдел (менингеальные пространства) приходят лимфоциты, моноциты и другие клетки иммунной системы.

Различия больных по характеру и тяжести травмировавших мозг воздействий, очень широкий спектр патофизиологических и клинических проявлений иммунного воспаления, переход острой фазы повреждения мозга в его т.н. травматическую болезнь, различные исходы травматической болезни делают актуальной поставленную в работе Дюкарева В.В. цель – рассмотреть иммунологические проявления черепно-мозговой травме с точки зрения их прогностической (клинической) информативности. То есть в самой постановке вопроса заложена его практическая направленность. В литературе этот вопрос проработан недостаточно.

Данное диссертационное исследование проведено в рамках основных направлений научной деятельности кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии Курского государственного медицинского университета.

Достоверность и новизна сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

В настоящей работе у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой наблюдения сопоставлены отклонения от нормы концентраций цитокинов и противомикробных пептидов (α -дефенсинов) в периферической крови и в цереброспинальной жидкости. При сравнительной оценке получены новые данные о большей выраженности иммунных изменений на местном уровне (в ликворе) по сравнению с системным (кровь).

Диссертант описал гиперцитокинемию в крови и в ликворе больных в ранние сроки обследования и обсудил эти данные в контексте имеющихся в литературе данных о их возможной роли в повреждении ткани мозга и развитии гнойных осложнений.

Важно отметить, что по данным литературы повышенная продукция провоспалительных цитокинов и, в частности, ИЛ-8 и ИЛ-6 значительно снижает функции гематоэнцефалического барьера, способствует привлечению нейтрофилов в мозг и развитию гнойных осложнений. Установлено также, что ИЛ-8 играет ключевую роль в механизмах повреждения тканей при гипоксии, в том числе, головного мозга.

Представляют научный и практический интерес данные о том, что характер гиперцитокинемии меняется в течение первой недели заболевания. По данным автора диссертации концентрации четырех из шести исследованных им цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-10) отчетливо снизились, не достигнув тем не менее нормальных показателей. При этом среднее содержание двух цитокинов (Ил-8, Ил-6) существенно увеличилось. То есть, изменения концентраций цитокинов в течение недели, по-видимому, не являются “пассивными” (связанными с дефицитом/восстановлением объема циркулирующей крови), а являются маркерами происходящих в мозге процессов. Аналогичное изменение характера гиперцитокинемии зарегистрировано и в ликворе.

Диссертант получил в своей работе достоверные сведения о том, что параллельно с изменением цитокинов в крови и в ликворе в этих жидкостях менялось и содержание α -дефенсинов. При обсуждении этих данных автор совершенно правильно ссылается на литературные источники, указывающие на наличие у этих гуморальных факторов врожденной иммунной защиты не только прямого противомикробного действия, но и других активностей, в частности индукции синтеза цитокинов.

В литературе, посвященной медицинским аспектам травматического повреждения мозга, отмечают недостаточную (низкую) эффективность раннего прогнозирования исходов иммунного воспаления. Спектр таких исходов широк – от репарации/регенерации нервной ткани до нейродегенеративных процессов (хроническая посттравматическая энцефалопатия и болезнь Альцгеймера). Автор работы подошел к решению этого вопроса путем сопоставления показателей тяжести поражения мозга (в баллах по шкалам Глазго и ком Глазго) с концентрацией цитокинов и дефенсинов в крови и в ликворе. Непараметрический корреляционный анализ выявил достоверные связи между балльными оценками состояния больного по соответствующим шкалам и содержанием в ликворе α -дефенсинов, ИЛ-8 и ИЛ-10 (определяли на 7 сутки). Автор диссертации делает обоснованное заключение, что эти иммунные показатели информативны при прогнозировании течения черепно-мозговой травмы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Полученные данные способствуют расширению существующих представлений о развитии и прогрессировании воспалительного процесса при травматической болезни головного мозга и могут использоваться в научном и учебном процессе высшими учебными медицинскими учреждениями на этапе преддипломной подготовки студентов и постдипломного обучения клинических ординаторов и аспирантов. Разработанные критерии

прогнозирования тяжести течения и исходов тяжелой ЧМТ могут использоваться в лечебной работе нейрохирургических отделений ЛПУ.

Личный вклад. Автором были самостоятельно выполнены все этапы планирования и оформления диссертации. При наборе клинического материала автор формировал группы пациентов, лично осуществлял их лечение, получение материала для клинико-лабораторных исследований, в которых тоже принимал участие. Автор лично участвовал в подготовке всех публикаций по выполненной работе, в апробации результатов исследования, а также лично написал и оформил данную рукопись.

Публикации по теме диссертации. Основные материалы и положения диссертационного исследования были изложены в 7 публикациях, в том числе в 3 статьях в рекомендуемых ВАК рецензируемых журналах.

Заключение

Диссертационная работа Дюкарева Владимира Владимировича «Иммунологические нарушения при черепно-мозговой травме и их прогностическая информативность» является законченной научной квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Юдиной Светланы Михайловны и доктора медицинских наук, профессора Кравчука Александра Дмитриевича, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработки ранних иммунологических критериев прогнозирования тяжести течения и исходов тяжелой черепно-мозговой травмы, имеющей существенное научное и практическое значение для нейроиммунологии и нейрохирургии. Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г, №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени

кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология. Отзыв о научно-практической значимости диссертации обсуждён на заседании кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 14 от «06» мая 2020г.).

Профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета
ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

д.м.н., профессор



Стенина Марина Александровна

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

« 07 » мая 2020г.

