

**Заключение диссертационного совета Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 24 сентября 2019 года протокол № 11 о присуждении Тазиной Серафиме Яковлевне, гражданке РФ, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение» в виде рукописи по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни принята к защите 26 марта 2019 г., протокол № 5 диссертационным советом Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России №105 от 11.04.2012г.).

Тазина Серафима Яковлевна, 1971 года рождения, в 1994 году окончила Московскую медицинскую академию имени И.М.Сеченова по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Особенности современного инфекционного эндокардита (клинические варианты течения, поражение миокарда) защитила в 1999 году, в диссертационном совете, созданном на базе Государственного

института усовершенствования врачей Министерства Обороны Российской Федерации.

В 2010 году присвоено ученое звание доцента по кафедре терапии, решением Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки.

С 2013 года Тазина Серафима Яковлевна является соискателем кафедры терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2007 года по настоящее время работает в должности доцента кафедры терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение» по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни выполнена на кафедре терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный консультант** – доктор медицинских наук, профессор, Федорова Татьяна Алексеевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра терапии ИПО, заведующая кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

- Тюрин Владимир Петрович, гражданин России, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра внутренних болезней ИУВ, заведующий кафедрой;



- Барт Борис Яковлевич, гражданин России, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра поликлинической терапии, профессор кафедры;

- Попов Дмитрий Александрович, гражданин России, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, лаборатория клинической микробиологии (бактериологии) и антимикробной терапии, заведующий лабораторией – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России г. Новосибирск в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой госпитальной терапии, Деминым Александром Аристарховичем указала, что диссертация Тазиной Серафимы Яковлевны «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 - внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы - повышена эффективность диагностики и лечения ИЭ путем использования комплекса маркеров воспаления (hsCRP, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, VEGF), бактериальной инфекции (PCT, PSP), повреждения и дисфункции миокарда (hsTnl, NT-pro-BNP). Диссертационная работа Тазиной С.Я. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление

Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 - Внутренние болезни.

Соискатель имеет 39 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 32 научных работы (все в соавторстве) общим объемом 4,2 печатных листа, из них 11 работ в рецензируемых научных изданиях; (5 индексируемых системами Web of Science или Scopus), 15 работ в научных журналах (в том числе 1 иностранная публикация) , 4 работы в материалах конференции, 2 работы в материалах конгресса.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Т.А. Федорова, А.Г. Морозов, **С.Я. Тазина**, А.П. Ройтман, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова. Сравнительная ценность прокальцитонина и пресепсина в диагностике инфекционного эндокардита// **Клиническая геронтология**. – 2016. – Т.22. - № 11-12. - С. 31-37.
2. Т.А. Федорова, **С.Я. Тазина**, А.Н. Герасимов, В.И. Бурцев, Н.А. Семененко. Значение высокочувствительного тропонина I при различных формах инфекционного эндокардита// **Российский медицинский журнал**. – 2017. – Т.23. - №4. – С.175-181.
3. **С.Я. Тазина**, Т.А. Федорова, Н.А. Семененко, А.П. Ройтман, В.И. Бурцев, М.К. Рыбакова. Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите// **Клиническая медицина**. – 2017. – Т.95. - №7. – С. 618-622.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г.



Москва – Автандилова Александра Георгиевича; доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, г. Москва – Александрова Олега Васильевича; доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов – Шаповаловой Татьяны Германовны; доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних болезней, директора медицинского института, ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Минобрнауки России, г. Тула – Хадарцева Александра Агубечировича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России г. Новосибирск выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Разработана новая научно-обоснованная концепция диагностики инфекционно-воспалительного процесса, поражения миокарда, оценки эффективности терапии и прогнозирования инфекционного эндокардита (ИЭ) на основании длительного мониторинга маркеров воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у большого количества больных,

сопоставления полученных результатов с клинико-инструментальными и морфологическими данными.

Выявлены факторы, определяющие современный патоморфоз ИЭ, особенности течения заболевания последнего десятилетия, закономерности проявлений при первичном и вторичном ИЭ.

Доказано, что комплексное динамическое исследование факторов воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)) позволяет своевременно выявить и оценить активность инфекционно-токсического синдрома, диагностировать осложнения, объективизировать эффективность проводимой терапии.

Доказано, что наиболее высокие показатели hsCRP и ИЛ-6 (в 15-20 раз для hsCRP и в 4-6 раз для ИЛ-6, превышающие норму), соответствуют тяжелому и осложненному течению ИЭ, неэффективности антибактериальной терапии, ранней госпитальной летальности.

Установлена прогностически неблагоприятная роль исходно высоких показателей ФНО $\alpha$  ( $26,58 \pm 2,19$  пг/мл) и VEGF ( $815,40 \pm 94,42$  пг/мл) или сочетания высоких уровней ФНО $\alpha$  с низкими значениями VEGF (менее 250 пг/мл). Исходно низкие концентрации ФНО $\alpha$  (менее 19 пг/мл) наблюдались у больных, требующих реанимационных мероприятий; смертность в этой группе составила 66,7%.

Продемонстрирована важность и значимость определения пресепсина (PSP) с целью выявления бактериальной природы воспаления, своевременной верификации ИЭ, оценки адекватности антибактериальной терапии, что приобретает особенную ценность при отрицательной гемокультуре и отсутствии повышения РСТ.

Доказана высокая чувствительность и информативность определения уровня тропонина I (hsTnI) в оценке повреждения миокарда, инфекционно-токсического процесса и прогноза у больных ИЭ. Повышение концентрации



маркера наблюдалось у 58,2% больных и было более выраженным при вторичном ИЭ.

Доказана связь показателей воспаления с маркерами бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда, данными морфологического исследования сердечной мышцы, при котором выявлялись воспаление, гибель кардиомиоцитов, дистрофия и фиброз.

Предложена оригинальная научная концепция важной роли провоспалительных цитокинов в повреждении миокарда, нарушении гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности у больных ИЭ.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании комплексного клинико-лабораторного, инструментального и морфологического исследования раскрыты новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности у больных ИЭ.**

На основании длительного ретроспективного и проспективного анализа полученных данных у больных ИЭ установлены закономерности течения заболевания в последнее десятилетие, что расширяет представления о современных особенностях ИЭ и должно учитываться при дифференциальной диагностике лихорадки неясного генеза.

В результате полугодового мониторинга показателей hsCRP, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 и VEGF доказаны закономерности их изменений в различных группах больных, позволяющие диагностировать инфекционно-токсический процесс, определять его активность, своевременно выявлять осложнения и проводить коррекцию антибактериальной терапии. Определена информационная ценность каждого из маркеров воспаления на госпитальном и послегоспитальном этапах.

Установлено, что определение PSP расширяет возможности верификации бактериальной инфекции при лихорадке неясного генеза и является важным критерием в комплексной диагностике и оценке тяжести течения ИЭ.

Доказано, что более, чем у половины больных вторичным ИЭ определяются высокие показатели hsTnI (более 20 пг/мл), что по данным морфологического исследования сопровождается значительными изменениями миокарда, характеризующимися воспалением, дистрофией, повреждением кардиомиоцитов.

Проведена модернизация методов обследования при лихорадке неясного генеза и подозрении на ИЭ.

Доказано повреждающее влияние факторов воспаления, их цитотоксический эффект, что является важнейшим звеном в развитии изменений миокарда, нарушений гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности у больных ИЭ.

**Значение полученных соискателем результатов для практики** подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практику работы терапевтических, кардиологических, хирургических, реанимационных отделений ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ при обследовании и лечении пациентов с лихорадкой неясного генеза, доказанным ИЭ и используются в образовательных программах кафедры терапии ИПО ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России для слушателей системы послевузовского профессионального образования врачей г. Москвы и Московской области, г. Тулы и Тульской области, г. Ульяновска, г. Красноярска, г. Белгорода.

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования могут быть использованы в клинической практике на уровне областных и федеральных учреждений практического здравоохранения. Полученные в работе данные открывают перспективы дальнейших исследований, направленных на поиск и изучение методов, позволяющих информативно и своевременно верифицировать диагноз ИЭ и объективизировать эффекты антибактериальной терапии.

Проведена модернизация существующего алгоритма диагностики и мониторинга течения ИЭ. Доказана целесообразность использования



предложенного лабораторного комплекса для оценки характера течения и прогноза ИЭ.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила, что** идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы, оно характеризуется большим количеством объектов исследования (241 больной), ретроспективным и проспективным характером научных изысканий. В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России.

Теория диссертации построена на известных, проверенных фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (254 источника). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 32 печатные работы, в том числе 11 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществляла все этапы диссертационной работы и принимала непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней»; утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г., № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335) предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 24 сентября 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Тазиной Серафиме Яковлевне ученую степень доктора медицинских наук.



При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 21 человека входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 17, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного



Ших Евгения Валерьевна

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Дроздов Владимир Николаевич

«26» сентября 2019 года