

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Попова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Тазиной Серафимы Яковлевны «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) далека от своего разрешения. За последние десятилетия заболеваемость ИЭ значительно увеличилась, при этом сохраняются трудности ранней диагностики, зачастую наблюдается тяжелое и осложненное течение заболевания с высокой летальностью. Актуальность проблемы повышается в связи с увеличением числа больных, прооперированных на сердце, широким использованием при операциях различных чужеродных материалов, а также расширением спектра инвазивных вмешательств, сопровождающихся транзиторной бактериемией.

Полиморфизм клинической картины, малоспецифичные клинико-лабораторные критерии заболевания, сложности эхокардиографической интерпретации нередко приводят к диагностическим ошибкам, а неадекватная антимикробная терапия сопровождается быстрым разрушением структур сердца. Одним из путей решения проблемы является поиск биохимических маркеров, которые позволят максимально рано диагностировать, определять тяжесть, оценивать течение и прогнозировать исход ИЭ. Существенный интерес представляют вопросы патогенеза сердечной недостаточности при ИЭ, которая остается ведущей причиной смерти при данном заболевании. Большинство исследователей связывает ее развитие с формированием порока сердца, в то время как она может возникать и при незначительных клапанных дефектах, что указывает на

возможное повреждение миокарда в условиях ИЭ. Важную роль в оценке характера и тяжести поражения сердечной мышцы при ИЭ играет определение маркеров повреждения и дисфункции миокарда, диагностический и прогностический потенциал которых требует изучения.

Таким образом работа С.Я. Тазиной, посвященная изучению маркеров воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с ИЭ, является своевременной и актуальной.

Научная новизна

Автором проведен сравнительный анализ течения ИЭ в два различных временных периода, что позволило оценить динамику клинической картины, выявить особенности течения заболевания на современном этапе, определить закономерности проявлений заболевания при первичном и вторичном ИЭ.

Впервые проведен комплексный анализ клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических показателей, который позволил определить диагностическое и прогностическое значение маркеров воспаления, повреждения и дисфункции миокарда, а также оценить возможность их использования при мониторинге эффективности терапии, уточнении показаний к оперативному вмешательству при ИЭ.

Установлено, что определение концентраций hsCRP, ФНО- α , ИЛ-6 и VEGF в динамике позволяет диагностировать и определять активность инфекционного процесса, выявлять осложнения и проводить коррекцию терапии.

Впервые определена прогностическая ценность пресепсина у больных с ИЭ. Показана возможность его использования для выявления бактериального воспаления, своевременной верификации ИЭ, оценке адекватности терапии, что имеет особую важность при отрицательной гемокультуре и отсутствии повышения прокальцитонина.

Впервые показано, что высокий уровень высокочувствительного тропонина I свидетельствует о повреждении миокарда и неблагоприятном прогнозе в течение полугода после выписки больного из стационара.

Корреляционный анализ выявил прямые связи между уровнем высокочувствительного тропонина I, NT-proBNP, функциональным классом сердечной недостаточности, маркерами воспаления и бактериальной инфекции, что позволило диссертанту впервые предложить оригинальную научную гипотезу о важной роли провоспалительных цитокинов в повреждении миокарда и прогрессировании гемодинамических нарушений у больных с ИЭ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В работе установлены современные тенденции в течении ИЭ, которые могут служить дополнительными диагностическими критериями, позволяющими своевременно выявить заболевание, оценить его тяжесть, ближайший и отдаленный прогноз.

Автором показано, что исследование в динамике hsCRP, ФНО α , ИЛ-6 и VEGF дополняет методы диагностики активности воспаления и контроля терапии у больных ИЭ. Выявлены конкретные уровни содержания маркеров, соответствующие тяжелому течению данной патологии и являющиеся прогностически неблагоприятными.

Показана целесообразность определения пресепсина при подозрении на ИЭ, особенно у пациентов с отрицательной гемокультурой и нормальными значениями прокальцитонина. Повышение уровня данного биомаркера является важным дополнением в комплексной диагностике, подтверждая бактериальную природу заболевания.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении выявления высоких и нарастающих в динамике значений высокочувствительного тропонина I. Определение концентрации данного маркера позволяет диагностировать

поражение миокарда с целью объективизации тяжести течения заболевания, оценки результатов проводимой терапии и своевременного выполнения оперативного вмешательства.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Материалом работы явились данные проспективного и ретроспективного обследования 241 больного с ИЭ, которые находились под наблюдением автора в течение двух восьмилетних периодов (первая группа – с 1997 по 2004 гг., вторая – с 2008 по 2015 гг.). Объем выборки является достаточным. Проведение подробного обследования, включающего оценку возрастной и социальной структуры патологии, особенностей клинической картины, данных общеклинических и современных, высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования в динамике, а также исходов заболевания, позволили диссертанту сформулировать положения, выводы и практические рекомендации, которые дают полное представление о концепции диссертации.

Автором проведено сопоставление клинических и лабораторных данных с результатами световой и электронной микроскопии биоптатов миокарда, что увеличивает научную ценность исследования и подтверждает объективность полученных результатов.

Основные положения диссертации были представлены на общероссийских и международных конференциях, по теме диссертации опубликовано 32 научные работы, в том числе 11 – в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, 5 – в рецензируемых научных изданиях, индексируемых системами Web of Science или Scopus.

Структура и основное содержание работы

Диссертация состоит из оглавления, введения, основной части (обзора литературы, описания материала и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований), обсуждения

полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, насчитывающего 254 источника, в том числе 49 отечественных и 205 зарубежных публикаций. Работа изложена на 465 страницах машинописного текста, из которых 148 страниц составляет приложение, проиллюстрирована 7 таблицами и 430 рисунками. Основной иллюстративный материал вынесен в приложение, при этом использована излишне сложная многоуровневая нумерация рисунков, что затрудняет восприятие материала.

Во введении сформулированы актуальность проблемы, научная новизна исследования, цель и задачи работы, ее научная и практическая ценность.

Обзор литературы в авторском преломлении отражает представления о патогенетических аспектах ИЭ, механизмах воспалительного ответа, значении маркеров воспаления в оценке тяжести течения и прогноза заболевания. Автор останавливается на возможностях и трудностях ранней диагностики ИЭ, обсуждает имеющиеся данные о диагностической и прогностической значимости современных биомаркеров. Диссертант отмечает недостаточное количество исследований, посвященных изучаемой проблеме, противоречивость имеющихся данных, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Во второй главе (материал и методы исследования) приводится описание наблюдавшихся больных, общеклинических и специальных программ обследования, применявшихся методов статистического анализа. С третьей по шестую главу представлены результаты собственных исследований.

Третья глава посвящена патоморфозу ИЭ, закономерным изменениям биомаркеров при первичной и вторичной формах заболевания. Показаны возможности использования изучаемых показателей в диагностике бактериального воспаления, оценке его активности, результатов лечения и прогноза заболевания. Изучена и описана взаимосвязь

высококчувствительного тропонина I с выраженностью инфекционного воспаления, повреждением миокарда, тяжестью сердечной недостаточности.

В четвертой главе приводятся данные, которые отражают важность исследования состояния миокарда при ИЭ. Представлена сравнительная характеристика течения заболевания у пациентов с различными значениями NT-pro-BNP. Показано, что у пациентов с уровнем NT-pro-BNP более 250 пг/мл отмечается более тяжелое течение заболевания, нарастание в динамике маркеров воспаления и тропонина, а также более высокая госпитальная летальность. Клинико-лабораторные данные сопоставлены с результатами морфологических исследований.

Пятая глава посвящена изучению взаимосвязи маркеров воспаления, бактериальной инфекции, тропонина и NT-pro-BNP.

Далее, согласно дизайну исследования, приводятся обсуждение полученных результатов.

Часть иллюстративного материала из приложения было бы целесообразно перенести в соответствующие основные главы, а таблицы с промежуточными данными не приводить, что уменьшило бы объем диссертации и облегчило ее понимание, однако это не снижает ее качество и научную значимость.

Автореферат соответствует структуре и содержанию диссертации.

Заключение

Диссертация Тазиной Серафимы Яковлевны «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, которые можно квалифицировать, как новое решение важной научно-практической проблемы – улучшения диагностики ИЭ, его осложнений,

прогнозирования эффективности терапии и исхода заболевания, что имеет важное значение для клиники внутренних болезней.

Диссертационная работа соответствует требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Тазина Серафима Яковлевна, достойна присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией клинической микробиологии
и антимикробной терапии
Федерального Государственного Бюджетного Учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-
сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135,
телефон: (495) 414-79-14, e-mail: info@bakulev.ru)

доктор медицинских наук
(шифр специальности
14.01.20 – анестезиология и реаниматология;
03.02.03 – микробиология)

Д.А. Попов

06.08.2019г.

Подпись Попова Дмитрия Александровича заверяю:

Ученый секретарь
ИХХ им. В.И. Бураковского
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



И.В. Кокшенев