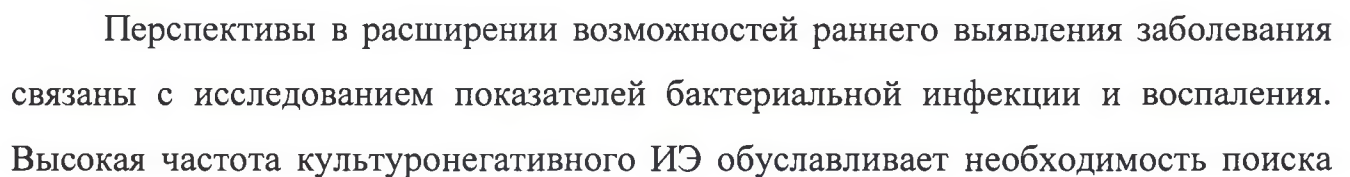


« 10 » июня 2019 г.

Ha _____ OT _____



новых методов этиологической диагностики, при этом наиболее значимая роль отводится определению современных биомаркеров.

Необходимыми предпосылками для быстрой диагностики, оценки тяжести течения и направленного лечения являются изучение системной воспалительной реакции и отдельных ее компонентов при ИЭ. Однако, работы, посвященные детальному изучению цитокинового профиля немногочисленны, а их данные во многом противоречивы.

В последние годы большое внимание уделяется поиску маркеров, которые могут помочь в выявлении повреждения миокарда и оценке его прогностической значимости. Недостаточно исследована роль провоспалительных маркеров в развитии изменений мышцы сердца и миокардиальной дисфункции, которая, наряду с клапанным поражением, может становиться одним из важнейших факторов прогрессирования сердечной недостаточности (СН) при ИЭ.

В связи с этим, диссертационная работа С.Я. Тазиной, посвященная изучению динамики маркеров воспаления (С-реактивного белка (hsCRP), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)), показателей бактериальной инфекции (прокальцитонина (PCT) и пресепсина (PSP)), повреждения миокарда (высокочувствительного тропонина I (hsTnI)) и его дисфункции (метаболически неактивного фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) у больных с различным течением ИЭ, несомненно, представляется важной и своевременной.

Диссертационная работа выполнялась по плану главных проектов Сеченовского Университета («Сердечно-сосудистые заболевания», «Здоровое долголетие») и соответствует НИР кафедры. Этическая экспертиза и утверждение текста добровольного информированного согласия больных на применение методов обследования и лечения были проведены этическим комитетом Университета (2013).

Научная новизна исследования и полученных результатов. Впервые в России на большом клиническом материале по результатам проспективного комплексного клинико-лабораторного, инструментального и морфологического

исследования, определено важное диагностическое и прогностическое значение воспалительного поражения миокарда при ИЭ, маркеров воспаления, повреждения и дисфункции миокарда, а также их роль в патогенезе сердечной недостаточности при ИЭ.

Полученные данные позволили впервые выявить закономерности полугодовой динамики факторов воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда у больных с ПИЭ и ВИЭ, различным уровнем NT-pro-BNP, их диагностическую и прогностическую ценность на разных этапах течения заболевания.

Диссертантом установлено, что ИЭ характеризуется увеличением концентрации провоспалительных маркеров у большинства больных в инфекционно-токсической стадии заболевания. Максимальные показатели выявлены при ПИЭ, СН с уровнем NT-pro-BNP более 250 пг/мл, отмечена высокая корреляционная связь уровня маркеров с выраженностью инфекционного воспаления, характером микрофлоры, развитием осложнений. Сохранение повышенных или возрастание показателей на фоне терапии являются неблагоприятным фактором и свидетельствуют о ее неэффективности, тяжелом течении заболевания с высоким риском летального исхода в госпитальном и послегоспитальном периодах.

В работе впервые обнаружена прогностически неблагоприятная роль низких показателей ФНО α и VEGF в инфекционно-токсической фазе заболевания, которым соответствовали длительное течение ИЭ с рецидивами лихорадки и летальностью.

Доказана высокая чувствительность PSP в выявлении бактериальной природы воспаления, своевременной верификации ИЭ, оценке адекватности антибактериальной терапии, что приобретает особую ценность при отрицательной гемокультуре и отсутствии повышения РСТ.

Новая и ценная информация получена автором при изучении концентрации hsTnI у больных ИЭ. Установлена связь показателя с активностью инфекционного процесса, изменениями маркеров воспаления, и прежде всего, ИЛ-6 и ФНО α , осложненным течением ИЭ, сложными нарушениями ритма и проводимости,

выраженностью недостаточности кровообращения, морфо-функциональными изменениями миокарда. На основании полученных данных впервые доказана важная роль провоспалительных цитокинов в повреждении миокарда, которое, в свою очередь, является одним из факторов прогрессирования СН при ИЭ. Предложенную научную концепцию автор подтверждает выявленными при световой и электронной микроскопии воспалительными, дистрофическими, микроциркуляторными, некротическими и склеротическими изменениями в миокарде. Впервые описаны множественные очаги «футлярного склероза», как результата внутриклеточного замещения погибших кардиомиоцитов коллагеном.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), а именно пункту 3 – «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Результаты проведенного диссертантом исследования позволят уменьшить частоту диагностических ошибок и повысить эффективность оказания медицинской помощи больным ИЭ.

Полученные данные расширяют наши представления о диагностической роли социальных факторов в развитии ИЭ, определяют особенности течения заболевания на современном этапе, знание которых способствует своевременной диагностике, раннему назначению адекватной антибактериальной терапии, предупреждению осложнений и улучшению прогноза при данной патологии.

Доказано, что динамическое определение СРБ, ФНО α , ИЛ-6, VEGF, PCT и PSP у больных ИЭ может быть использовано для уточнения активности воспалительного процесса, его бактериальной природы, своевременного выявления осложнений, объективизации эффективности проводимой терапии.

Автор убедительно продемонстрировала, что высокие и нарастающие в динамике уровни высокочувствительного тропонина (hsTnI) позволяют своевременно предположить прогрессирующее повреждение миокарда, тяжелое и

осложненное течение заболевания и требуют пересмотра лечебной стратегии, расширения показаний к оперативному вмешательству.

На основании результатов комплексного обследования больных ИЭ диссертантом обоснована необходимость мультимаркерного подхода с целью увеличения диагностической и прогностической ценности показателей, расширения возможности контроля эффективности антибактериальной терапии.

Личный вклад автора. Тазина С.Я. принимала непосредственное участие в реализации данной работы на всех ее этапах. При планировании исследования автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме, аналитический обзор отобранных работ, их критическое осмысление, обоснование цели и разработка дизайна собственного исследования. В процессе выполнения работы автор самостоятельно проводила поиск и отбор пациентов в группы наблюдения, выполняла клиническое обследование, участвовала в выполнении лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования, выборе тактики лечения пациентов. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены обобщение и статистический анализ полученных результатов. Оформление текста диссертации выполнено лично автором. Все научные публикации и доклады также подготовлены при непосредственном участии диссертанта.

Научная Школа диссертанта. Диссертант – представитель научной Школы московских терапевтов (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского (профессора А.Л. Мясников, Н.С. Молчанов, Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич, В.В. Виноградов, З.А. Бондарь). Непосредственным руководителем соискателя и научным консультантом выполненной диссертации является профессор Сеченовского Университета Т.А. Фёдорова, кафедра которой проводит интенсивные научные исследования воспалительных болезней сердца (С.Я. Тазина, Т.А. Федорова и соавт. *Диагностическая и прогностическая роль маркеров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите*// Клиническая медицина, 2017).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования Тазиной С.Я. используются в практической работе терапевтических отделений ГКБ им. С.П. Боткина и учебном процессе кафедры терапии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Материалы диссертации могут быть использованы в работе лечебных учреждений Российской Федерации, а также в образовательном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений при обсуждении вопросов диагностики и ведения больных ИЭ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 32 научные работы, в том числе 11 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журнале, входящим в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и Web of Science)– в которых достаточно полно отражены научные положения и основные выводы диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ведущих медицинских российских и международных конгрессах:

1. Федорова Т.А., Тазина С.Я., Семененко Н.А. «Возможности лабораторного мониторинга эффективности терапии ИЭ», XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 2018;

2. Тазина С.Я., Федорова Т.А., Ройтман А.П. «Лабораторные маркеры воспаления и бактериальной инфекции в дифференциальной диагностике ИЭ», XIII Национальный конгресс терапевтов, 2018.

Оценка содержания диссертации. Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 465 страницах, включает введение, главы, где представлены литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований автора и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, приложения. Работа иллюстрирована 7 таблицами, 430 рисунками и тремя клиническими наблюдениями. Список литературы

включает 49 отечественных и 205 иностранных источников (25 % источников за последние 5 лет). В заимствованных фрагментах диссертационной работы представлены ссылки на автора и источник заимствования.

Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы рассмотрен патогенез ИЭ, раскрыты особенности воспалительного ответа, подробно изложены основные характеристики воспалительных маркеров, их участие в инфекционном процессе. Освещены современные представления, касающиеся возможных механизмов миокардиальной дисфункции при ИЭ, детально изложена характеристика маркеров повреждения и дисфункции сердечной мышцы. В работе Тазиной С.Я. приведена информация из современных отечественных и зарубежных источников литературы, на основании анализа которых логично обоснована целесообразность выполнения данной работы.

Во второй главе приведены подробная клиническая характеристика больных, методы их обследования и лечения. Детально описаны современные лабораторные методы специальной программы исследования, особенности световой и электронной микроскопии. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0.

С третьей по шестую главу подробно представлены полученные результаты: у больных ИЭ выявлено повышение концентраций факторов воспаления, бактериальной инфекции, маркеров повреждения и дисфункции миокарда. Установлены особенности изменений показателей у больных ПИЭ и ВИЭ, пожилых, наркоманов, с NT-pro-BNP более и менее 250 пг/мл, оценена их динамика при разном течении ИЭ, развитии осложнений. Обнаружена связь активности воспаления, возрастания уровней провоспалительных маркеров с повреждением миокарда и нарушением его функции. Подробно описаны структурные и ультраструктурные изменения в сердечной мышце, обнаруженные при морфологическом исследовании. Обсуждение полученных результатов

отражает ведущие аспекты диссертационной работы, представленные в сравнении с имеющимися литературными данными. Заключительный рисунок (VI.1) отражает новое научное представление автора после проведенных исследований воспалительного ответа при ИЭ.

Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа написана хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками, которые полностью представлены в приложении к диссертации. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат диссертации полностью отражает основные положения работы, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении работы возникли некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Воспаление при инфекционном эндокардите – причина или следствие сердечной недостаточности, или и то и другое?
2. Какие лабораторные маркеры воспаления, изученные в работе, наиболее информативны при оценке эффективности лечения инфекционного эндокардита?

Заключение. 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 α , ИЛ-6, VEGF), бактериальной инфекции (PCT, PSP), повреждения и дисфункции миокарда (hsTnI, 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России 20 июня 2019 г. протокол № 11.

Отзыв составил:
Заведующий кафедрой
госпитальной терапии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Александр Аристархович Демин

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091
тел+7(383)2223204
e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Подпись д-ра мед. наук, профессора Демина А.А. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д-р мед. наук, профессор



М.Ф. Осипенко