

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология), профессора кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, Барта Бориса Яковлевича на диссертацию Тазиной Серафимы Яковлевны «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы диссертации

Инфекционный эндокардит (ИЭ), несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в плане более ранней его диагностики, тактики ведения и лечения, продолжает оставаться в центре внимания практикующих врачей многих специальностей, как на догоспитальном, так и госпитальном этапах. Причинами этого являются сохраняющиеся достаточно высокая частота его встречаемости среди лиц разных возрастов, изменившиеся и расширившиеся этиологические факторы, а также возникающие тяжелые и серьезные осложнения, ухудшающие качество жизни больных и прогноз. Неблагоприятные течение и прогноз данного заболевания во многом обусловлены поздним его распознаванием, полиморфизмом клинических проявлений, нередко сложностью и неоднозначностью интерпретации электрокардиографических и эхокардиографических изменений не только эндокарда, но и миокарда. Клинические проявления последнего включаются в симптоматику текущего эндокардита. С целью же выявления вовлечения в патологический процесс миокарда обычно используют такие лабораторные показатели, как С-реактивный белок и тропонины, которые, как известно, являются малоспецифичными. В то же время, в последние годы появились сообщения в медицинской литературе о ряде новых современных лабораторных методов исследования, позволяющих своевременно и достоверно выявлять бактериальную природу воспалительного процесса в миокарде, уточнять

степень его активности, прогнозировать характер течения заболевания и его возможный исход.

Однако работ, имеющих в отечественной и зарубежной литературе по данной проблеме, немного и не все они однозначны по оценке диагностической и прогностической значимости полученных результатов при использовании указанных выше методов лабораторного исследования при ИЭ.

Таким образом, выбранная автором тема диссертационного исследования является важной и актуальной для практического здравоохранения в целом и практикующих врачей терапевтов, кардиологов на этапах оказания квалифицированной и своевременной медицинской помощи больным с ИЭ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и объективность полученных результатов диссертационной работы обеспечена достаточно большим объемом больных ИЭ, значительной длительностью их наблюдения, использованием современных и информативных методов исследования с применением сертифицированного оборудования и статистической обработкой всех полученных данных с помощью современных компьютерных программ.

Следует подчеркнуть комплексность разработки и решения поставленных задач, что позволило верифицировать не только диагноз, но и определить ценность каждого определявшегося показателя в оптимизации диагностики, выявлении осложнений, а также характера течения, эффективности медикаментозной терапии и прогноза у этих больных.

Проведен тщательный анализ источников современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, их критическое осмысление, позволившие обоснованно представить цель и задачи исследования, которые полностью соответствуют таковой.

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют научное и практическое значение.

Материалы диссертации широко представлены научной общественности, освещались на медицинских конференциях и конгрессах, а также легли в основу 32 научных работ, опубликованных в российских и зарубежных печатных изданиях.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы С.Я. Тазиной определяется отсутствием в России и за рубежом комплексных сравнительных исследований по изучению диагностического и прогностического значения маркеров воспаления, бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда при ИЭ.

Прежде всего, автор доказывает, что высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) являются высокочувствительными маркерами воспаления на различных этапах ИЭ. Их комплексное исследование позволяет выявить инфекционный процесс, оценить его активность, характер течения заболевания, объективизировать результаты антибактериальной терапии.

Следует отметить новые данные, полученные при динамическом изучении ФНО α и VEGF. Установлено, что сохраняющиеся повышенными или возрастающие на фоне лечения показатели свидетельствуют об осложненном течении заболевания и являются предикторами неблагоприятного исхода. В то же время, отсутствие в инфекционно-токсической фазе ИЭ закономерного для большинства больных повышения маркеров, соответствует наиболее тяжелому его течению с уровнем смертности более 60%.

Диссертант впервые продемонстрировал важность и значимость определения пресепсина (PSP) при ИЭ. Максимальные показатели данного

маркера наблюдались при рецидивирующей бактериемии и отражали наиболее тяжелое течение заболевания с высоким риском летального исхода. Изучение PSP приобретало особое значение у тех больных, у которых заболевание протекало с лихорадкой неясного генеза, отрицательными повторными результатами гемокультуры, дискордантными значениями прокальцитонина (PCT).

Впервые также проводилось исследование взаимосвязи изменений уровня тропонина с клинико-инструментальными и морфологическими показателями, концентрацией маркеров воспаления, бактериальной инфекции и метаболически неактивным фрагментом предшественника натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), что позволило автору исследования установить несомненную связь выраженности инфекционного воспаления с изменениями миокарда и прогрессированием сердечной недостаточности при данном заболевании.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Сравнительный анализ течения ИЭ в различные временные периоды позволил диссертанту изучить особенности его клинической картины в последнее десятилетие. Показано, что в связи с выявленным патоморфозом заболевания, при лихорадке неясного генеза необходимо динамическое эхокардиографическое и лабораторное обследование, особенно в группах риска развития его у больных с пороками и протезированными клапанами сердца, инъекционных наркоманов, после медицинских вмешательств.

Полученные автором данные свидетельствуют о важности динамического определения у больных ИЭ маркеров воспаления (СРБ, ФНО α , ИЛ-6, VEGF) и бактериальной инфекции (PCT и PSP). Динамическое мониторирование указанных показателей повышает вероятность своевременной верификации бактериальной природы воспаления, позволяет объективизировать активность процесса, наличие осложнений и может быть использовано в качестве дополнительного критерия оценки адекватности проводимой антибактериальной терапии. Отсутствие положительной

динамики маркеров свидетельствует о неэффективности и необходимости ее коррекции.

Установлена высокая чувствительность и информативность определения уровня тропонина в оценке повреждения миокарда, инфекционно-токсического процесса и прогноза у больных ИЭ. Выявленное на фоне проводимого лечения нарастание концентраций ИЛ-6, тропонина и NT-pro-BNP может рассматриваться в качестве риска летального исхода больного на фоне резистентной к терапии сердечной недостаточности, что предопределяет необходимость более активной лечебной тактики, включающей своевременное хирургическое вмешательство.

Полученные данные могут быть использованы в научно-педагогическом процессе медицинских образовательных учреждений высшего и последипломного образования, в том числе для подготовки ординаторов по специальностям «терапия» и «общая врачебная практика», а также в клинической практике терапевтических и кардиологических отделений поликлиник и стационаров.

Структура диссертационной работы

Диссертация Тазиной С.Я. построена по традиционному плану и состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 254 источника. Работа изложена на 465 страницах машинописного текста. Материалы диссертации иллюстрированы таблицами и рисунками, представленными как в тексте, так и в приложении к работе.

Во введении обоснованно изложены вопросы актуальности проблемы, сформулированы цели и задачи исследования, четко обозначены новизна полученных результатов, их практическая значимость.

В обзоре литературы автор подробно описывает современное состояние изучаемой проблемы, останавливается на патогенетических механизмах развития ИЭ, роли изучаемых маркеров в развитии заболевания

и его осложнений, представляет различные точки зрения отечественных и зарубежных авторов на проблему лабораторной диагностики и характера течения ИЭ. Освещены современные данные и перспективы изучения тропонина для диагностики повреждения миокарда и оценки прогноза при данной патологии. Обзор написан хорошим литературным языком, автор в полной мере владеет материалом и логически обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Во второй главе представлена подробная характеристика обследованных больных, комплекс применявшихся клинических, лабораторных, функциональных и морфологических методов исследования. Особое внимание уделено специальной программе обследования, объем и характер которой был выбран в соответствии с поставленными целью и задачами исследования. Приводятся современные методы адекватной статистической обработки.

Четыре главы диссертации посвящены результатам собственных исследований, в которых автор подробно анализирует характер течения ИЭ в различные временные периоды и представляет данные об этиологии, патогенезе и клинической картине заболевания последнего десятилетия, особенностях его первичной и вторичной форм. Приводит результаты полугодовой динамики маркеров воспаления и бактериальной инфекции, закономерности их изменений в различных группах больных, их диагностические и прогностические возможности, а также способность своевременного выявления осложнений, проводить коррекцию проводимой антибактериальной терапии. Представлены результаты морфологического исследования миокарда, убедительно демонстрирующие процессы воспаления, дистрофии, гибели кардиомиоцитов, формирования фиброза. Диссертант указывает на высокую чувствительность определения тропонина в выявлении поражения миокарда при ИЭ, целесообразность динамического контроля маркера в комплексной оценке повреждения сердечной мышцы и тяжести заболевания. В работе четко представлены взаимосвязи показателей

воспаления с маркерами бактериальной инфекции, повреждения и дисфункции миокарда, данными световой и электронной микроскопии. Автор аргументированно доказывает важную роль факторов воспаления в повреждении сердечной мышцы и прогрессировании сердечной недостаточности, а также обосновывает необходимость комплексного исследования маркеров с целью улучшения диагностики, выбора тактики лечения и прогноза при ИЭ.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, что характеризует завершенность исследования.

Аннотация диссертации достаточно полно отражает содержание и основные итоги работы.

Результаты диссертации были представлены в виде докладов на региональных научно-практических конференциях и конгрессах с международным участием. По результатам диссертации опубликовано 32 печатные работы, из них 11 - в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, 5 - в рецензируемых научных изданиях, индексируемых системой Scopus.

Работа производит самое благоприятное впечатление; является фундаментальным исследованием, в котором представлены современные подходы и решения одной из важнейших проблем внутренних болезней, которой является ИЭ.

Из замечаний по работе можно отметить некоторую перенасыщенность иллюстративного материала, представленного в приложении, где данные ряда рисунков повторяют друг друга, хотя часть из них могла быть сокращена без ущерба для работы.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Таким образом, диссертационная работа Тазиной Серафимы Яковлевны «Маркеры воспаления, повреждения и дисфункции миокарда у больных с инфекционным эндокардитом, их диагностическое и прогностическое значение» является самостоятельной научно-

Диссертация С.Я. Тазиной соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры поликлинической терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО "Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: +7 (495) 434-14-22

Электронная почта: e-mail: smu@rsmu.ru

Б.Я. Барт

Подпись д.м.н., проф. Барта Б.Я. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО "Российский
национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова"
Минздрава России,
доктор медицинских наук

О.Ю. Милушкина