

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Валишина Дамира Асхатовича на диссертационную работу
Васильковой Веры Владимировны «Диагностика и прогнозирование тяжелого
течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и коксиеллеза на
современном этапе», представленную на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Несмотря на то, что сегодня в мире превалирует распространение вирусных инфекций, не теряют своей актуальности исследования, посвященные поиску путей совершенствования диагностики и лечения региональных природно-очаговых инфекций, представляющих достаточно серьезную проблему для здравоохранения. Как показывают клинические исследования в настоящее время наметилась тенденция к утяжелению течения, увеличению частоты осложнений и неблагоприятных исходов клещевых риккетсиозных лихорадок и близкого к ним по эпидемиологическим и патогенетическим аспектам коксиеллеза. Астраханская область является природным очагом по АПЛ и лихорадке Ку. Несмотря на многочисленные исследования, касающиеся вопросов эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения, заболеваемость АПЛ остается стабильно высокой. В последние годы участились тяжелые формы инфекции, в том числе и с летальным исходом, что в целом коррелирует с общемировыми тенденциями утяжеления клинического течения клещевых пятнистых лихорадок. До 90% всех случаев коксиеллеза регистрируется на территории Астраханской области. В последние годы также наметилась тенденция к утяжелению симптоматики, проявляющаяся более длительным интоксикационным синдромом, поражением гепатобилиарной системы в виде специфического гепатита, возникновением острого миокардита.

Принимая во внимание результаты клинических наблюдений специалистов, подтверждающих возможность тяжелого течения коксиеллеза в остром периоде; не вызывающую сомнения тенденцию утяжеления течения АПЛ на современном этапе, учитывая многофакторный, достаточно сложный и до конца неизученный патогенез эндотелийзависимых природно-очаговых клещевых лихорадок, представляется актуальным поиск ранних предикторов тяжелого течения и осложнений данных инфекций.

Актуальность данного исследования определяется необходимостью создания диагностических и прогностических алгоритмов течения и исходов изучаемых инфекций, которые позволят интерпретировать клинические данные, решать прогностические задачи и обосновать лечебно – профилактические мероприятия.

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов.

Достоверность представленных данных определена соответствием основным положениям доказательной медицины, обусловлена тщательным планированием дизайна работы, достаточным количеством обследованных пациентов, с обоснованным использованием критериев включения и исключения, использованием современных аналитических методов исследования.

Научное исследование носило проспективный, когортный характер. В работе, на разных этапах ее выполнения проанализировано 433 случая АПЛ и коксидиоза, что позволило автору получить достоверные результаты, не вызывающие сомнения. Достаточный объем выполненных исследований, использованные современные методы статистической обработки полученного материала позволяют говорить о высокой статистической значимости работы.

Выводы логично вытекают из результатов исследования, практические рекомендации носят конкретный характер и соответствуют протоколам лечения инфекционных больных.

Научная новизна исследования

Научная новизна представленной диссертации является очевидной.

В представленной работе расширены представления об особенностях клинического течения тяжелой формы АПЛ и ее исходов, установлено преобладание в структуре осложнений при АПЛ острой почечной недостаточности. Впервые на основании результатов анализа современного течения коксидиоза дополнительно определены новые клинические формы коксидиоза – гепатобиллиарная и миокардиальная. Проведенный автором комплекс диагностических мероприятий и динамический мониторинг позволили внести дополнения и изменения в клинические классификации АПЛ и лихорадки Ку.

Впервые установлено клинико-диагностическое и прогностическое значение определения белков острой фазы воспаления – липокалина, альфа1-антирипсина и

тромбоцитарного фактора роста – как маркеров течения и исходов изучаемых инфекций. Доказана патогенетическая роль тромбоцитарного фактора роста у пациентов с коксидиозом и АПЛ, обусловленная увеличением концентрации маркера в зависимости от клинико-лабораторных особенностей и степени тяжести заболевания. Установлена значимость определения альфа1-антитрипсина как маркера токсического поражения гепатобиллиарной и сердечно – сосудистой систем. При АПЛ определена диагностическая и прогностическая ценность липокалина как раннего маркера развития ренальных осложнений.

Автором предложены клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксидиозом, которые несомненно имеют научно-практическую ценность и позволяют своевременно диагностировать течение, исход регионально значимых инфекций, а также провести необходимый комплекс лечебно – профилактических мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования имеет существенное значение для практического здравоохранения и науки. Анализ полученных результатов исследования с выделением современных клинико-лабораторных особенностей течения АПЛ и коксидиоза позволяет оптимизировать патогенетическую и симптоматическую терапию изучаемых инфекций, а также дополнить клинические классификации. Определение концентрации маркеров острой фазы воспаления при АПЛ и коксидиозе в различные периоды заболевания внесло дополнения в патогенез инфекций.

Практическая значимость работы определяется разработкой клинико-диагностических и прогностических алгоритмов ведения пациентов с диагнозом АПЛ и коксидиоз, применение которых на различных этапах медицинской помощи позволит улучшить качество диагностики, повысить эффективность лечебных мероприятий для уменьшения частоты осложнений и сокращения летальных исходов.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация состоит из традиционных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей

разработки темы и список литературы, всего 282 страницы машинописного текста. Список цитируемой литературы включает 355 источников, из них 182 российских и 153 иностранных, преимущественно за последние 5 лет. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками, 51 таблицей и 16 клиническими примерами.

Во введении представлена актуальность проблемы, позволяющая обосновывать научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Сформулирована цель, поставлено 6 задач, решение которых определяет достижение цели.

Глава «Обзор литературы» включает совокупность современных данных о результатах отечественных и зарубежных исследований, посвященных истории изучения риккетсиозных инфекций, особенностям патогенеза клещевых пятнистых лихорадок и коксиеллеза, клинико-эпидемиологическим и патогенетическим аспектам АПЛ и коксиеллеза. Автором показана значимость роли маркеров острой фазы воспаления в прогнозировании и диагностике течения, осложнений и исходов инфекционных и неинфекционных заболеваний. Обзор литературы написан грамотно и достаточно полно освещает изучаемую проблему.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, даны клинико-эпидемиологические характеристики обследованных больных, указаны критерии включения и исключения при исследовании, а также критерии определения геморрагического синдрома, синдрома поражения гепатобиллиарной системы и постановки диагноза «миокардит», «гепатит». Автором подробно описаны клинические, лабораторные и статистические методы исследования, изложены используемые в работе методы исследования. Приводятся принципы создания алгоритмов для диагностики и прогнозирования характера течения и развития осложнений при исследуемых инфекциях.

Результаты собственных исследований представлены в третьей главе, содержащей семь подглав.

В главе III.1 «Клинические особенности тяжелого течения АПЛ на современном этапе» на основании полноценного клинико-лабораторного анализа автор выделил особенности современного тяжелого течения АПЛ – частая встречаемость геморрагического синдрома различной степени выраженности,

поражение мозжечочной системы как ранее нехарактерного для данной инфекции. Проведены исследования причинных возбудителей летальных исходов.

В главе II.2 «Осложнения Астраханской пятнистой лихорадки» на основании анализа современного течения АПЛ автором определено увеличение частоты возникновения специфических осложнений, и как следствие возникновения неблагоприятного исхода заболевания. Самым часто встречаемым осложнением АПЛ на современном этапе представляется острая почечная недостаточность. Результаты обследования продемонстрированы клиническим примерам.

В главе III.3 «Клинико-диагностическое значение определений тромбозов фактора роста при АПЛ и коксидиозе» автором изучен уровень концентрации тромбозов фактора роста у всех наблюдаемых пациентов. Основано изучение данного маркера основано на изучаемых инфекциях. Проверен корреляционный анализ между уровнем тромбозов фактора роста и традиционными лабораторными тестами, отражающими степень выраженности нитрогеназного синтеза (показатели лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена). Полученные результаты, проведенный статистический анализ показали диагностическую ценность определения тромбозов фактора роста в различных периодах заболевания с целью оценки выраженности митохондриальной дисфункции и прогнозирования тяжести течения изучаемых инфекций.

В главе III.4 «Оценка концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина при Астраханской пятнистой лихорадке как маркера тяжести течения и исхода заболевания» представлены анализ результатов клинико-лабораторного исследования в группе из 77 пациентов с диагнозом АПЛ. В результате которого определено, что в современной клинической картине АПЛ преобладают признаки поражения гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем. Корреляционный анализ между показателями $\alpha 1$ -антитрипсина, общим билирубином, АЛТ установленную корреляционную связь у больных АПЛ средне-тяжелого и тяжелого течения, что подтверждает поражение гепатобилиарной системы, что говорит о значимости определения исследуемого маркера в прогнозировании течения АПЛ.

В главе III.5 «Определение концентрации $\alpha 1$ – антитрипсина у пациентов с коксидиозом в зависимости от особенностей клинических форм заболевания на

современном этапе» автором при применении корреляционного анализа доказана значимость определения концентрации альфа1-антитрипсина у пациентов с диагнозом коксипеллез. Максимально выраженная концентрация исследуемого маркера установлена при специфических изменениях в миокарде и печени. Корреляционный анализ, проведенный автором, между уровнем альфа1-антитрипсина и биохимическими показателями, такими как общий билирубин, АЛТ и АСТ установил, что повышение концентрации данного маркера в два и более раза отражает процесс прямого повреждения печени возбудителем коксипеллеза, а следовательно его применение диагностически значимо. Кроме того, результаты исследования, проведенные автором в этой главе с использованием современных статистических методов, показали, что альфа1-антитрипсин играет важную роль в оценке степени повреждения миокарда у больных коксипеллезом и может быть использован как маркер прогнозирования течения и исхода заболевания.

В главе III.6 «Роль липокалина в клинико-диагностической оценке поражения почек при АПЛ» проведенный современный клинико-лабораторный анализ среднетяжелого и тяжелого течения АПЛ установил высокую частоту поражения почек при данной инфекции. Автором доказана эффективность определения уровня липокалина уже в ранний период заболевания в сравнении со стандартными лабораторными тестами как основного маркера острого повреждения почек.

В главе III.7 «Прогностическая значимость определения уровня липокалина, $\alpha 1$ -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста при Астраханской пятнистой лихорадке и коксипеллезе» автором для оценки прогностической значимости предикторов тяжелого течения и осложнений АПЛ и коксипеллеза использовались современные методы статистической обработки. В исследовании с помощью метода парной линейной регрессии построены и наглядно проиллюстрированы прогностические модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов. Проведенный анализ дает четкое понятие о диагностической ценности и прогностической значимости маркеров, выбранных автором.

Полученные результаты собственных исследований, представленные автором, явились обоснованием и основой формирования современных клинико-диагностических и прогностических алгоритмов ведения больных с диагнозом -

АПЛ и кокселлез, которые были внедрены в работу профильных отделений ОИКБ им. А.М. Ничоги г. Астрахани.

Заключение, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из обоснованных и статистически достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, поставленной цели и задачам, научной специальности 3.1.22- Инфекционные болезни. Содержание автореферата соответствует материалу, изложенному в диссертации и опубликованных работах. Материалы диссертационной работы многократно были представлены на конгрессах и конференциях различного уровня.

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет. При изучении работы, в плане дискуссии возникли вопросы, не влияющие на положительную оценку проведенного диссертационного исследования:

1. Насколько изменилась за последнее время тактика лечения больных данными инфекциями с учетом изменившейся клиннки?
2. Какова стоимость реагентов для выполнения исследований, и какие на Ваш взгляд трудности могут возникнуть при внедрении этих исследований в практику?

Заключение

Диссертация Васильковой Веры Владимировны «Совершенствование диагностики и прогнозирования тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и кокселлеза на современном этапе», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни является законченной научно - квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема по разработке теоретических и практических положений, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области инфекционных болезней, а именно: обоснованы дополнения и изменения в клинические классификации АПЛ и кокселлеза, дополнены представления о патогенезе данных инфекций, разработаны методы прогноза осложнений и неблагоприятных исходов АПЛ и кокселлеза, научно обоснованы алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий при регионально значимых инфекциях.

позволяющие повысить качество оказываемой медицинской помощи, что имеет важной хозяйственное значение.

По своей актуальности, новизне, фундаментальной и научно – практической значимости, уровню выполнения, научно - практической ценности полученных результатов диссертация Васильковой В.В. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, изложенным в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями, внесенным 01.10.2018 г. №1168, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованием приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой инфекционных
болезней с курсом ИДПО
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России
профессор, доктор медицинских наук



Д.А. Валишин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Телефон: +7 (347) 2721160

e-mail: damirval@yandex.ru

2022.06.02