

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Ахмедова Джалалутдина Расуловича 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

На протяжении длительного времени сохраняется серьезная проблема мирового медицинского сообщества в отношении диагностики, терапии и прогноза природно – очаговых заболеваний. В настоящее время отмечается сохранение активности классических и возникновение новых эндемичных очагов риккетсиозов и коксиеллеза. Кроме того в последние годы отмечается утяжеление клинической картины клещевых пятнистых лихорадок, все чаще регистрируются случаи тяжелого течения коксиеллеза в остром периоде с более длительным интоксикационным синдромом и органами поражениями.

До настоящего времени Астраханская область остается эндемичным регионом по Астраханской пятнистой лихорадке (АПЛ) и коксиеллезу. За последние годы (2011-2020 г.г.) в Астраханской области отмечается рост заболеваемости АПЛ. Если с 1983 г по 2003 г (за 20 лет) было около 2000 случаев АПЛ, то за 10 последних лет зарегистрировано 1858 случаев данной инфекции.

Немаловажной проблемой для Астраханского региона является высокая заболеваемость коксиеллезом, что составляет от 56% до 98% заболеваемости по всей Российской Федерации. По данным Роспотребнадзора Астраханской области средний многолетний показатель заболеваемости коксиеллезом составляет 5,8 на 100 тысяч населения, превышая показатель по РФ почти в 6 раз.

В последние годы заболеваемость АПЛ регистрируется не только в Астраханской области. Благодаря туризму и активному отдыху в низовьях Волги, АПЛ стала регистрироваться и на других территориях Российской Федерации. Благодаря этим же эпидемиологическим факторам появились новые эндемичные очаги коксиеллеза в тех регионах РФ, где раньше с данной инфекцией не встречались.

Многолетние исследования данных инфекций позволили установить особенности клинической картины, формы течения, этиологические и патогенетические аспекты, лабораторные критерии АПЛ и коксиеллеза, а также оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию.

Однако в последние годы специалисты наблюдают изменяющуюся клинику этих инфекций, более частое формирование тяжелого течения и осложнений, что коррелирует с общемировыми тенденциями изменения патогенности и вирулентности данных инфекций. Так, если с самого начала регистрации АПЛ, считалось, что эта инфекция имеет благоприятное течение и исходы, то на сегодняшний день процент тяжелого течения АПЛ составляет 7,26% от всех заболевших, при уровне летальности при тяжелом течении 20,7%. Все чаще регистрируются тяжелые формы коксиеллеза с возникновением специфического гепатита, токсического миокардита. Это требует корректировки терапии данным пациентам для исключения затяжной и хронической формы инфекции.

Все выше сказанное подтверждает актуальность данного исследования, направленного на пересмотр клинических подходов к диагностике и тактике ведения пациентов с изучаемыми инфекциями с поиском новых, ранних предикторов тяжелого течения и осложнения и разработки клинико-диагностических и прогностических алгоритмов для использования в практическом здравоохранении.

#### **Степень достоверности полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов.**

Диссертационное исследование соответствует основным положениям доказательной медицины: выборки обследованных пациентов репрезентативны, объем проведенных наблюдений достаточен, использованы современные аналитические методы исследования. Выносимые на защиту положения, выводы, практические рекомендации закономерно вытекают из полученных результатов исследования и полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Научные положения диссертации обосновываются использованием автором результатов проведенных ранее исследований, а также многолетних собственных наблюдений, выполненных на достаточном фактическом материале.

#### **Научная новизна исследования**

Научная новизна представленной диссертации является очевидной.

В диссертации дана современная характеристика клинического течения АПЛ и кокциеллеза у взрослых пациентов, наблюдаемых в Астраханской области. Выделены основные клинические синдромы тяжелого течения АПЛ, расширены представления об ее исходах. При АПЛ тяжелого течения установлено преобладание острой почечной недостаточности, как раннего и ведущего осложнения. Анализ клинико-лабораторной симптоматики кокциеллеза позволил дополнительно выделить новые клинические формы инфекции: миокардиальную и гепатобилиарную. Мониторинг клинической картины изучаемых инфекций обусловил внесение изменений и дополнений в клинические классификации АПЛ и кокциеллеза.

Определение концентрации белков острой фазы воспаления в ранние периоды заболевания – тромбоцитарный фактор роста, альфа1-антитрипсин, липокалин, изучение их уровня в зависимости от клинико-лабораторных особенностей и степени тяжести заболеваний позволило дополнить представление о патогенезе АПЛ и кокциеллеза. 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. Многофакторный биохимический анализ в комплексе с клиническими наблюдениями позволил разработать автору методы прогноза осложнений и неблагоприятных исходов регионально значимых инфекций.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования имеет существенное значение для практического здравоохранения и науки. В диссертации сформулированы современные клинико-лабораторные аспекты, которые позволили расширить представления о патогенезе, характере клинического течения и осложнений, исходах заболевания и обосновывают дополнения в клинические классификации данных инфекций. Определение концентрации маркеров острой фазы воспаления при АПЛ и кокциеллезе в различные периоды заболевания внесло дополнения в патогенез инфекций.

Автором разработаны клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПЛ и коксиеллезом, которые позволяют существенно повысить качество диагностики заболеваний, оценить эффективность лечебных мероприятий, уменьшить частоту осложнений и сократить количество неблагоприятных исходов. Кроме того, полученные результаты позволяют оптимизировать патогенетическую и симптоматическую терапию регионально значимых инфекций.

Полученные новые данные являются информативными, термины научно обоснованы и служат систематизации и упорядочиванию имеющихся знаний.

### **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. Указатель 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.

Введение представляет значимость изучения природно – очаговых инфекций, в частности риккетсиозов и коксиеллеза. Полностью раскрыта актуальность проблемы. Сформирована цель, поставлено 6 задач, решение которых определяет достижение цели.

Глава «Обзор литературы» полно освещает изучаемую проблему. В ней представлены исторические и современные клинико-эпидемиологические, патогенетические особенности клещевых пятнистых лихорадок и коксиеллеза. Раскрыта значимость определения концентрации маркеров острой фазы воспаления для своевременной диагностики и прогнозирования течения и исходов инфекционных и неинфекционных заболеваний.

В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, даны клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, с указанием критериев включения и исключения в исследование, описаны критерии определения геморрагического синдрома, синдрома поражения гепатобилиарной

системы и постановки диагноза «миокардит», «гепатит». Автором дано подробное описание примененных клинических, лабораторных и статистических методов исследования. изложены используемые в работе методы исследования.

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

В главе III.1 «Клинические особенности тяжелого течения АПЛ на современном этапе» диссертантом выделены современные клинико-лабораторные особенности тяжелого течения АПЛ, указаны ранее не характерные симптомы и синдромы данной инфекции.

В главе III.2 «Осложнения Астраханской пятнистой лихорадки» детально описаны осложнения современного тяжелого течения АПЛ, проиллюстрированные клиническими примерами. На основании проведенного исследования автором определено увеличение частоты возникновения специфических осложнений, которые явились причиной возникновения неблагоприятного исхода заболевания. Также выделено основное, наиболее часто встречаемое осложнение – острая почечная недостаточность.

В главе III.3 «Клинико-диагностическое значение определения тромбоцитарного фактора роста при АПЛ и коксидиозе» автором проведен детальный статистический анализ по изучению концентрации тромбоцитарного фактора роста у всех наблюдаемых пациентов. Полученные результаты дополнили представление о патогенезе АПЛ и коксидиоза. Диссертантом установлено, что при АПЛ прямое токсическое поражение эндотелия риккетсиями приводит к значительному высвобождению тромбоцитарного фактора роста, как провоспалительного цитокина. Доказана патогенетическая роль тромбоцитарного фактора роста у пациентов с коксидиозом, заключающаяся в увеличении концентрации маркера в зависимости от степени тяжести инфекции и клинико – лабораторных особенностей. Полученные результаты показали диагностическую ценность определения маркера в различные периоды заболевания для прогнозирования степени тяжести и течения изучаемых инфекций.

В главе III.4 «Оценка концентрации  $\alpha$ 1-антитрипсина при Астраханской пятнистой лихорадке как маркера тяжести течения и исхода заболевания» впервые установлено клинико – диагностическое значение определения  $\alpha$ 1-антитрипсина

как маркера протеолитических процессов и токсического поражения гепатобилиарной и сердечно – сосудистой систем при среднетяжелом и тяжелом течении АПЛ. Проведен анализ результатов клинико – лабораторного исследования в группе из 77 больных с диагнозом АПЛ. представлен анализ результатов клинико-лабораторного исследования в группе из 77 пациентов с диагнозом АПЛ, установлена статистически значимая разница в показателях исследуемого маркера в зависимости от степени тяжести инфекции и стандартных клинико – лабораторных показателей.

В главе III.5 «Определение концентрации  $\alpha 1$  – антитрипсина у пациентов с коксиеллезом в зависимости от особенностей клинических форм заболевания на современном этапе» на основании собственных исследований установлена максимально выраженная концентрация исследуемого маркера при поражениях печени и миокарда у больных с коксиеллёзом. Представлен корреляционный анализ между уровнем альфа1-антитрипсина и стандартными биохимическими показателями. Полученные результаты показали, что повышение концентрации альфа1-антитрипсина в исследуемых группах пациентов отражает процесс прямого повреждения миокарда и гепатобилиарной системы при коксиеллезе, а следовательно его применение диагностически значимо.

В главе III.6 «Роль липокалина в клинико-диагностической оценке поражения почек при АПЛ» определена клинико – диагностическая ценность определения липокалина как маркера ренальных осложнений при АПЛ в различные периоды заболевания. У пациентов с ренальными осложнениями определение концентрации липокалина и проведенный корреляционный анализ со стандартными лабораторными показателями – креатинин, мочевины, СКФ установил, что в начальный период заболевания увеличение концентрации липокалина было единственным маркером острого поражения почек.

В главе III.7 «Прогностическая значимость определения уровня липокалина,  $\alpha 1$  -антитрипсина и тромбоцитарного фактора роста при Астраханской пятнистой лихорадке и коксиеллезе» автор применил современные методы статистической обработки с построением прогностических моделей исследования, что подчеркнуло значимость выбранных маркеров в прогнозировании течения, осложнений и исходов изучаемых инфекций.

На основании результатов собственных исследований, представленных в работе, диссертант обосновал и сформировал клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения больных с диагнозом - АПЛ и кокциеллез на современном этапе, которые были клинически апробированы у пациентов с диагнозом АПЛ и кокциеллез, находящихся на стационарном лечении в ОИКБ им. А.М. Ничоги г. Астрахани.

В «Заключении» автором проведен полный анализ полученных результатов исследования в сопоставлении с данными литературы по теме диссертации.

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. Работа актуальна, имеет все признаки научной новизны и практической значимости. Автореферат диссертации полностью отражает основные положения проведенного исследования. Материалы диссертационной работы опубликованы в 42 печатных работах, 12 из которых в журналах, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ с шифром 3.1.22 «Инфекционные болезни», а также многократно были представлены на конгрессах и конференциях различного уровня.

Принципиальных замечаний по существу и содержанию диссертационной работы нет.

### **Заключение**

Диссертация Васильковой Веры Владимировны «Совершенствование диагностики и прогнозирования тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и кокциеллеза 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: предложены и обоснованы дополнения в клинические классификации АПЛ и кокциеллеза, расширены представления о

патогенезе данных инфекций, разработаны методы прогнозирования течения, осложнений и неблагоприятных исходов АПЛ и коксипеллеза, разработаны и научно обоснованы клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов при регионально значимых инфекциях, применение которых в практическом здравоохранении позволит 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  
им. академика Г.П. Руднева  
ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный  
медицинский университет" Минздрава России  
профессор, доктор медицинских наук



Д.Р. Ахмедов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
"Дагестанский государственный медицинский университет"  
Российской Федерации  
Адрес: 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан,  
Ленина, 1.  
Телефон: +7 (722) 67-07-94  
e-mail: [dzh-akhmedov@yandex.ru](mailto:dzh-akhmedov@yandex.ru)

Подпись  
Нач  
ФГБОУ

