

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Астраханская пятнистая лихорадка (АПЛ) и кокселлез представляют собой регионально-значимую проблему инфекционной патологии Астраханского региона уже на протяжении нескольких десятков лет. И если в начале своего дебюта АПЛ прогностически представляла собой лихорадку с благоприятным течением и прогнозом, то в последнее время, в соответствии с общемировыми тенденциями, участились случаи регистрации тяжелых форм и осложнений, что требует пересмотра лечебно-диагностических протоколов ведения больных.

Кокселлез является достаточно часто регистрируемой в Астраханском регионе инфекционной патологией, составляя в разные годы от 56% до 98% заболеваемости всей Российской Федерации. В Астраханской области средний многолетний показатель заболеваемости кокселлезом составляет 5,8 на 100 тысяч населения, превышая показатель по РФ почти в 6 раз. В последние годы также наметилась тенденция к утяжелению клинического течения кокселлеза, что проявляется частым возникновением специфического гепатита, токсического миокардита. По-видимому, утяжеление течения природно-очаговых инфекций является следствием продолжающейся антропогенной деятельности и изменяющихся планетарных природно-экологических условий, что находит свое отражение в результатах эпидемиологических исследований специалистов всего мира.

Учитывая исторически сложившуюся и активно развивающуюся в последние годы на территории Астраханского региона туристическую деятельность, следует предполагать продолжение расширения ареала изучаемых инфекций и дальнейшие динамические изменения эпидемиологического процесса, что неизменно будет способствовать вариации и гетерогенности клинической симптоматики заболеваний.

С учётом вышесказанного, диссертационная работа Васильковой В.В., посвященная совершенствованию клинико-лабораторной диагностики и прогнозированию течения АПЛ и коксепеллеза на основании изучения современных особенностей клинического течения тяжелых форм и осложнений, оценки значимости маркеров острой фазы воспаления в прогнозировании и диагностике тяжести течения и исходов изучаемых природно-очаговых инфекций является актуальной, своевременной, представляет значимый интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Научная новизна представленной диссертации является очевидной. Автором на основании использования комплекса современных эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных дана современная характеристика клинического течения АПЛ и коксепеллеза, расширены представления об особенностях клинического течения тяжелой формы АПЛ, установлено преобладание в качестве осложнений при АПЛ острой почечной недостаточности. Внесены предложения о новых клинических формах коксепеллеза – гепатобилиарной и миокардиальной, а также дополнения и изменения в клинических классификациях АПЛ и лихорадки Ку, учитывая результаты анализа современной клинико-лабораторной картины.

Дополнено представление о патогенезе АПЛ и коксепеллеза. Установлено, что при АПЛ прямое токсическое поражение эндотелия риккетемиями приводит к значительному высвобождению тромбоцитарного фактора роста, как провоспалительного цитокина, что коррелирует со степенью тяжести заболевания. Доказана патогенетическая роль тромбоцитарного фактора роста у пациентов с коксепеллезом, обусловленная увеличением концентрации маркера в зависимости от клинико-лабораторных особенностей и степени тяжести заболевания.

Установлена клинико-диагностическая и прогностическая роль α 1-антитрипсина, как маркера протеолитических процессов и токсического поражения органов и систем при тяжелом и среднетяжелом течении АПЛ и коксепеллеза.

установлена статистически значимая разница в показателях α 1-антитрипсина в зависимости от степени тяжести инфекций.

Автором доказана клинико-диагностическая и прогностическая ценность определения липокалина как маркера ренальных осложнений при АПШ.

На основании полученных результатов, разработаны клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АПШ и коксепеллезом, которые имеют научно-практическую ценность и позволяют на современном этапе, с учетом изменения характера течения двух изучаемых инфекций, своевременно диагностировать и прогнозировать тяжелое течение и формирование осложнений АПШ и коксепеллеза.

Выводы и рекомендации, приведенные автором, научно обоснованы, соответствуют основным положениям диссертации и поставленной в работе задачам, основываются на глубоком анализе материалов исследования с использованием современных достоверных методов статистической обработки результатов. Автор широко и разносторонне объясняет выявленные закономерности, приводит их критический анализ и доказывает клиническими примерами, представленными в диссертационном исследовании.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования обуславливаются научной новизной работы и имеют существенное значение для практического здравоохранения и науки.

Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях течения АПШ и коксепеллеза на современном этапе позволили расширить представления о патогенезе, клинической картине, осложнениях и исходах, а также обосновать дополнения в клинические классификации изучаемых инфекций. Полученные данные позволят оптимизировать патогенетическую терапию данных заболеваний.

Определение белков острой фазы воспаления, таких как тромбоцитарный фактор роста, α 1-антитрипсин и липокалин расширяют диагностические возможности при оценке степени тяжести инфекций, прогнозировании течения и исходов АПШ и коксепеллеза.

Автором разработаны и внедрены клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с диагнозом АПШ и коксепеллеза.

позволяющие повысить качество диагностики, эффективность лечебных мероприятий с целью уменьшения частоты осложнений и сокращения летальных исходов.

Исходя из этого, выбранная тема диссертационной работы Васильковой В.В. несомненно актуальна, полученные результаты представляются значимыми для науки и практического здравоохранения. Исследование посвящено инфекционным болезням, а результаты ориентированы на клиническую практику.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы базируется на достаточном объеме материалов клинического исследования, глубиной и длительностью соответствующих клинических наблюдений – более 15 лет, широким набором применяемых методов, включая современные биохимические исследования, применением современных методов статистической обработки информации.

Используемые автором методы исследования соответствуют поставленным задачам и позволяют сделать научно обоснованные выводы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается корректной статистической обработкой, проведенной с помощью современных методов статистического анализа. Автор широко и разносторонне объясняет выявленные закономерности, приводит их критический анализ и доказывает клиническими примерами, представленными в диссертационном исследовании.

Полученные автором научные результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертационной работы, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни.

Результаты работы широко апробированы на всероссийских и межрегиональных конференциях и освещены в печати.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана по классической типу и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главы соответствующих исследований,

состоящую из 7 подглав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы, включающий 355 источников, из них 182 российских и 153 иностранных, преимущественно за последние 5 лет. Диссертация изложена на 282 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 рисунками, 51 таблицей и 16 клиническими примерами.

Диссертация Васильковой В.В. имеет законченный характер, цель работы достигнута, все поставленные автором задачи успешно решены, полученный фактический материал статистически обработан и проанализирован, выводы конкретны и логически вытекают из содержания, практические рекомендации четко сформулированы.

Диссертация изложена грамотно, хорошо иллюстрирована, содержит необходимое количество таблиц и рисунков.

Введение раскрывает актуальность проблемы, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Цель работы конкретна, поставленные задачи соответствуют цели. Положения, выносимые на защиту, состоят из 7 пунктов.

В главе «Обзор литературы» полностью отражены проблемы рассматриваемые автором, приводятся современные научные сведения отечественных и зарубежных исследователей об истории изучения риккетсиозных инфекций, об особенностях патогенеза клещевых пятнистых лихорадок и кокенеллеза, клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности АПЛ и кокенеллеза. Обзор литературы проведен на большом объеме опубликованных статей, позволивших раскрыть роль маркеров острой фазы воспаления в прогнозировании и диагностике течения, осложнений и исходов инфекционных заболеваний. Глубина и качество освещения материала свидетельствует о достаточном владении автором современными данными об изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы исследования» дается клинико-эпидемиологическая характеристика больных с АПЛ и кокенеллезом. Приводятся критерии включения и исключения из исследования. Отражены критерии определения геморрагического синдрома, синдрома поражения гепатобилиарной системы и постановки диагноза «миокардит», «гепатит». Автором подробно изложены используемые в работе методы исследования. Приводятся принципы

создания алгоритмов для диагностики и прогнозирования характера течения и развития осложнений при исследуемых инфекциях. Методы статистической обработки современны и применены согласно поставленным задачам.

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

В главе III.1 «Клинические особенности тяжелого течения АПЛ в современном этапе» автор выделил современные черты тяжелого течения АПЛ – преобладание выраженного интоксикационного синдрома, частая встречаемость геморрагического компонента, поражение мочевыделительной системы; интенсификация клинико-лабораторных признаков нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. Проанализированы обстоятельства возникновения летальных исходов.

В главе III.2 «Осложнения Астраханской пятнистой лихорадки» на основании анализа современного тяжелого течения АПЛ автор установил увеличение частоты возникновения специфических осложнений, что приводило к неблагоприятному исходу заболевания. Представлена структура и частота встречаемости осложнений. Самым часто встречаемым осложнением выделена острая почечная недостаточность. Все осложнения проиллюстрированы клиническими примерами.

В главе III.3 «Клинико-диагностическое значение определения тромбонитарного фактора роста при АПЛ и коксидиозе» автором учитывая общность патогенеза изучаемых инфекций для оценки степени выраженности интоксикационного синдрома изучен уровень тромбонитарного фактора роста в корреляции с традиционными лабораторными тестами (показатели лейкоцитов, тромбоцитов, СРБ и фибриногена). Полученные результаты доказали вовлеченность тромбонитарного фактора роста в патогенез эндотелиальной дисфункции при АПЛ и обосновали его использование в качестве маркера степени тяжести данной инфекции. Статистический анализ полученных результатов у больных с коксидиозом показал диагностическую ценность определения тромбонитарного фактора роста с целью оценки выраженности эндотелиальной дисфункции и прогнозирования тяжести течения данной инфекции.

В главе III.4 «Оценка концентрации $\alpha 1$ -антитрипсина при АПЛ как маркера тяжести течения и исхода заболевания» представлены результаты клинико-

лабораторного исследования в группе из 77 пациентов с диагнозом АПЖ. Установлено, что в современной клинической картине АПЖ преобладают признаки поражения гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем. Автором показано, что в период манифестации основных клинических симптомов АПЖ отмечается увеличение уровня α 1-антитрипсина. Повышение концентрации данного маркера свидетельствует о высокой интенсивности протеолитических процессов в организме при данном риккетозе уже в начальный период заболевания. Кроме того, отмечено нарастание концентрации α 1-антитрипсина параллельно тяжести течения исследуемой инфекции, что подтверждает значимость определения данного маркера в качестве прогностического критерия течения и исхода изучаемой инфекции.

В главе III.5 «Определение концентрации α 1-антитрипсина у пациентов с коксидиозом в зависимости от особенностей клинических форм заболевания на современном этапе» автором установлена высокая концентрация α 1-антитрипсина у больных при коксидиозе со специфическими изменениями в миокарде и печени. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем α 1-антитрипсина и показателями общего билирубина, АЛТ, АСТ, максимально выраженная у пациентов с проявлениями специфического гепатита, что отражает процесс прямого повреждения паренхимы печени и свидетельствует о диагностической значимости выбранного маркера. Проведенный корреляционный анализ между показателями α 1-антитрипсина, уровнем лейкоцитов, общего белка, СРБ показал, что исследуемый маркер также можно использовать в оценке степени повреждения миокарда и прогнозировать течение и исход коксидиоза.

В главе III.6 «Роль липокалина в клинико-диагностической оценке поражения почек при АПЖ» автор на основе клинико-лабораторного анализа АПЖ изучил уровень липокалина как маркера острого повреждения почек. Оценка уровня липокалина была проведена у пациентов с АПЖ среднетяжелого и тяжелого течения в различные периоды заболевания. Проведенный корреляционный анализ позволил автору сделать вывод, что уровень липокалина при тяжелом течении АПЖ повышается уже в начальный период заболевания и является единственным ранним маркером острого повреждения почек, т.к. стандартные тесты - уровень креатинина, мочевины и СКФ динамически меняются только в разгар заболевания. Также

установлено, что в дальнейшем, с манифестацией клиники острой почечной недостаточности, концентрация исследуемого маркера нарастает.

В главе III.7 «Прогностическая значимость определения уровня липокалина, α1-антитрипсина и тромбозогенного фактора роста при АИИ и коксепеллезе» автором на основании статистических методов анализа установлена диагностическая ценность и прогностическая значимость исследуемых маркеров.

На основании полученных в работе результатов автором сформированы клинико-диагностические и прогностические алгоритмы ведения пациентов с АИИ и коксепеллезом на современном этапе, которые клинически апробированы у 37 пациентов с диагнозом АИИ и 26 пациентов с диагнозом лихорадка Ку.

В главе «Заключение» представлен подробный анализ результатов собственных исследований и их сопоставление с приведенными ранее отечественными и зарубежными работами. По результатам работы сформулированы выводы, которые обоснованы полученными автором данными, в полном объеме отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Дальнейшая разработка темы перспективна.

Качество оформления диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Основные результаты исследования в достаточном объеме изложены в 42 печатных работах, из них: 15 в рецензируемых журналах ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 12 из которых в журналах с индексом 3.1.22 «Инфекционные болезни».

При ознакомлении с работой возник ряд замечаний и вытекающих из них вопросов, так в работе недостаточно четко представлены периоды за которые оценивался патоморфоз изучаемых болезней, в связи с этим возникает вопрос к автору:

- Какие периоды оценивались при анализе патоморфоза АИИ и коксепеллеза? В работе также не представлены сравнительные клинические данные по особенностям течения инфекций на современном и предшествующих этапах.

Следующие вопросы касаются дифференциальной диагностики специфических осложнений изучаемых инфекций:

- Как осуществлялся дифференциальный диагноз между специфическими миокардитами, кардиопатиями и другими вариантами поражения сердечной мышцы у обследуемых пациентов, проводились ли референс-тесты поражения миокарда (тропонин и др.), а также биопсия, ЯМР, коронарография сердца.
- Как проводился дифференциальный диагноз между энцефалитами, энцефалопатиями и другими вариантами поражения ЦНС.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Важнейшие положения, выводы и практические рекомендации диссертации, а также публикации по теме исследования нашли свое отражение в автореферате.

В целом работа Васильковой В.В. заслуживает положительной оценки. Автор сумел позиционировать себя в качестве опытного, грамотного, состоявшегося клинициста, способного к научно-исследовательскому процессу, результаты которого представляют собой важное научно-практическое значение. Научные положения, выводы диссертации соответствуют цели и задачам исследования, основаны на достаточном клинико-лабораторном и статистическом материале, обоснованы и логичны.

Имеющиеся отдельные замечания в целом не умаляют ценности работы и ее значимости для науки и практики.

Заключение

Диссертация Васильковой Веры Владимировны «Совершенствование диагностики и прогнозирования тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и кокенеллеза на современном этапе», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной-практической проблемы по раннему прогнозированию тяжелого течения и осложнений Астраханской пятнистой лихорадки и кокенеллеза на современном этапе на основании изучения клинико-патогенетических и лабораторных особенностей, имеющая существенное народно-

хозяйственное значение. Полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость для инфекционных болезней и медицинской науки.

Результаты исследования могут быть внедрены в практическую деятельность врачей на уровне оказания стационарной помощи, а также в учебный процесс кафедр инфекционных болезней медицинских ВУЗов.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Васильковой В.В. соответствует требованиям п.9 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения некоей 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 требованиями приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой
инфекционных болезней
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
доктор медицинских наук профессор

Андрей Анатольевич Шульдяков

e-mail: shuldaykov@mail.ru. моб. тел. +7-917-326-9869

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Каменная, 112. Телефон: +7 (8452) 27-33-70
meduniv@sgmu.ru

Шульдяков