

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

А.А. Костин

21.03.2023



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С., медицинского факультета

Диссертация Моисеевой Александры Юрьевны на тему: «Клиническое значение комплексной этиологической диагностики и нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом» выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика Моисеева В.С. медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, 2023.

Моисеева Александра Юрьевна, 1996 года рождения, гражданка Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский институт имени Н.И.Пирогова» Минздрава Российской Федерации г.Москва в 2019 году по специальности «Лечебное дело» (диплом №107724 3347906 от 28.06.2019г.) С сентября 2019г. по июнь 2021г. обучалась в клинической ординатуре по специальности «Кардиология» в ГБУЗ города Москвы НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского ДЗМ, г. Москва (диплом №117724 098839 от 06.07.2021г.).

С декабря 2020 г. по июль 2022 г. обучается заочно в аспирантуре Российского университета дружбы народов по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научным специальностям 3.1.20 – Кардиология.

С сентября 2022г. по настоящее время работает младшим научным сотрудником на Кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН (основное место работы).

С августа 2022г. по декабрь 2022г. работала лаборантом-исследователем Научного центра интегративной и трансляционной медицины (совместитель).

Документ о сдаче кандидатских экзаменов № 1220 выдан 03.02.2023 г. Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Научный руководитель – Кобалава Жанна Давидовна член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом

кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева и кафедрой внутренних болезней, кардиологии, клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН).

Тема диссертационного исследования Моисеевой А.Ю. была утверждена в окончательной редакции: «Клиническое значение комплексной этиологической диагностики и нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом», на заседании Ученого Совета медицинского факультета РУДН от 15.12.2022, протокол № 4.

По итогам обсуждения принято следующее **заключение:**

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе анамнеза, осмотре пациентов, сборе материала, заполнении базы данных, обработке статистических данных и последующего проспективного наблюдения со сбором данных.

Все публикации по теме диссертационной работы подготовлены при непосредственном участии автора.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные положения и результаты диссертации имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследования в полной мере достаточен для обоснования выводов. Лабораторные методы логично дополнены клиническим исследованием, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Грамотно использованы различные статистические методы для анализа полученных данных.

Результаты доложены четко и корректно, всесторонне обсуждены. Выводы логически вытекают из материалов исследований, в полном объеме отражают поставленные задачи. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы проведенными исследованиями и могут служить руководством в работе.

Все данные, представленные в диссертационном исследовании, полностью соответствуют первичным материалам.

Актуальность проблемы

Диссертационная работа Моисеевой А.Ю. является научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи – комплексной оценке методов этиологической диагностики в крови и тканях пораженных клапанов (микробиологические методы, ПЦР-исследование), а также определение прогностической значимости нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ).

Современный ИЭ характеризуется высокой заболеваемостью и уровнем летальности. Хирургическое лечение ИЭ требуется почти в половине случаев. Этиологическая диагностика ИЭ, как в крови (большие и малые критерии Дюка), так и при исследовании тканей резецированных клапанов (патологический критерий Дюка), играет важную роль для изучения эпидемиологии заболевания, определения дальнейшей тактики ведения пациентов, подбора оптимальной этиотропной терапии и определяет успешный исход лечения. Следует отметить, что МБИ являются базовыми методами идентификации возбудителя у пациентов с ИЭ, однако, в научной литературе все чаще встречаются данные о недостаточной диагностической эффективности этого метода. При этом следует подчеркнуть, что основные литературные данные по оценке точности методов этиологической диагностики при ИЭ встречается редко, преимущественно в зарубежной литературе. Для исследования аспектов по улучшению этиологической диагностики на российской популяции оперированных пациентов с ИЭ представляется актуальными изучение диагностической эффективности микробиологических методов при исследовании тканей резецированных клапанов, в том числе в сравнении с дооперационными результатами культурального исследования крови, а также определение значимости молекулярно-биологических (ПЦР-исследование и секвенирование) на разных этапах диагностики.

Особую роль у пациентов с ИЭ может играть формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов (НВЛ) в вегетациях и пораженных клапанах сердца, которые могут вызывать повреждение окружающих тканей и усиливать провоспалительную реакцию. Отсутствие исследований по определению значимости НВЛ у пациентов с ИЭ (имеются результаты на больных сепсисом и на экспериментальных моделях ИЭ крыс), делает этот аспект крайне актуальным. Особое значение приобретает тот факт, что все перечисленное абсолютно не исследовано на российской популяции пациентов с ИЭ.

Новизна результатов проведенных исследований

Впервые на российской популяции оперированных пациентов проведено сравнение МБИ крови и клапана в зависимости от времени выполнения исследования, показавшее, что проведение МБИ на фоне АБТ длительностью более 29 дней не информативно

Впервые на российской популяции оперированных пациентов с ИЭ проведено сравнение возбудителей, выявленных четырьмя одномоментно проведенными МБИ и ПЦР-исследованиями крови и тканей клапанов, выполнена оценка чувствительности и специфичности, и показана ценность комплексной этиологической диагностики с повышением частоты выявления возбудителя на 28,9%.

Впервые оценены уровни НВЛ у оперированных пациентов с ИЭ и найдено отрезное значение для определения высокого риска госпитальной летальности и инфекционных осложнений.

Практическая значимость диссертационной работы

Показано, что МБИ крови и тканей клапана у оперированных пациентов обладают высокой частотой отрицательных и неубедительных результатов (частое выявление *CoNS*) при проведении в кардиохирургическом стационаре, так как

вынужденно выполняются на поздних сроках диагностики (после предшествующих госпитализаций)

Показана ценность ПЦР-исследования крови и тканей клапана у оперированных пациентов с ИЭ, позволяющая увеличить частоту выявления возбудителей до 73,1%, преимущественно за счет исследования ткани клапана.

Показано, что применение ПЦР-исследования крови и тканей клапанов ценно не только при неуточненной этиологии ИЭ, но и для подтверждения результатов МБИ в качестве метода-контроля.

Продемонстрировано, что чувствительность ПЦР-исследования крови, выполненного отсрочено сопоставимо с результатами МБИ крови, выполненного на этапе постановки диагноза ИЭ. Показано, что наибольшей чувствительностью обладает ПЦР-исследование ткани клапана, в том числе при предшествующей АБТ, что особенно важно для длительно и неуспешно леченных пациентов, требующих кардиохирургического лечения, и обосновывает целесообразность более широкого внедрения ПЦР для идентификации этиологического агента.

Показано, что уровень НВЛ $\geq 11,2\%$ обладал прогностической ценностью в отношении событий из первичной конечной точки (общая летальность и рецидив ИЭ в течение 6 месяцев после операции), госпитальной летальности и сепсиса при ИЭ.

Ценность научных работ соискателя, полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в автореферате и в 7 работах соискателя в том числе в 4 в журналах, индексируемых в международных базах данных (WOS, Scopus).

1. Value of polymerase chain reaction in etiological diagnostic of infective endocarditis / E.O. Kotova, E.A. Domonova, A.S. Pisaryuk, O.Y. Silveystrova, Y.L. Karaulova, N.M. Povalyaev, A.Y. Moiseeva, Y.A. Timofeeva, Z.H.D. Kobalava // European Heart Journal. – 2021. – Vol.42(Suppl.1). – P. 1720.

2. Клинический случай дифференциальной диагностики причин тяжелого поражения клапанного аппарата сердца (артериит Такаясу, инфекционный эндокардит и миксоматозная дегенерация) и роль гистологического и ПЦР-исследования / А.С. Писарюк, Е.О. Котова, П.В. Агеев, А.Ю. Моисеева, Н.М. Поваляев, Э.А. Домонова, О.Ю. Сильвейстрова, Н.С. Цимбалист, Ю.И. Бабухина, И.А. Мерай, П.В. Кахкцян, А.Д. Мешков, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – №18(6). – С. 676-683

3. Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов. / Е.О. Котова, Э.А. Домонова, Ж.Д. Кобалава, А.Ю. Моисеева, А.С. Писарюк, О.Ю. Сильвейстрова, Ю.Л. Караулова, В.Г. Акимкин // Терапевтический архив. – 2023. – №95(1). – С.23–31.

4. Влияние антибактериальной терапии на чувствительность методов этиологической диагностики у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. / Е.О. Котова, А.Ю. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, Э.А. Домонова, А.С. Писарюк, О.Ю. Сильвейстрова, П.В. Кахкцян, В.В. Владимиров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – №19(1). – С.34-42.

Соответствие представленного исследования специальностям защиты

По своей актуальности, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости диссертационная работа может быть рекомендована к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – «Кардиология» (медицинские науки), а именно пунктом 4. Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационная работа Моисеевой А.Ю. является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение актуальной задачи – комплексной оценке методов этиологической диагностики в крови и тканях пораженных клапанов (микробиологические методы, ПЦР-исследование), а также определение прогностической значимости нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ).

Автор корректно решает поставленные задачи, исследования выполнены на высоком научно-методическом уровне, выводы логично вытекают из полученных результатов, согласуются с поставленной целью и с задачами исследования.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также соответствует специальности 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки).

Диссертация Моисеевой А.Ю. «Клиническое значение комплексной этиологической диагностики и нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки).

Заключение принято на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

На заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, медицинского факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» по

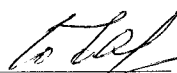
апробации диссертации Моисеевой Александры Юрьевны на тему: «Клиническое значение комплексной этиологической диагностики и нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом» присутствовало всего – 42 человека, в том числе 21 человек, имеющих ученую степень. Результаты голосования: за – 21 чел., против – нет, воздержавшихся – нет; протокол № 0300-43-04/11 от 01.03.2023г.

Результаты голосования:

За – 21 чел., против – нет, воздержавшихся – нет.
Протокол № 0300-43-04/11 от «01» марта 2023 года.

Председатель:

Профессор кафедры
внутренних болезней с курсом
кардиологии и функциональной
диагностики
имени академика Моисеева В.С.
д.м.н., профессор


_____ Караулова Юлия Леонидовна

Подпись д.м.н., профессора Карауловой Ю.Л. заверяю

Секретарь:

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН
к.фарм.н., доцент




_____ Максимова Татьяна Владимировна