



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ  
имени А.Н. Бакулева»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)  
121552, г. Москва, Рублевское шоссе, 135  
ИНН/КПП 7706137673/770601001  
ОГРН 1027739402437  
Тел.: (495) 414-77-02, (495) 414-78-45  
e-mail: sekretariat@bakulev.ru  
www.bakulev.ru

29.09.2023 № 2840

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## «УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного  
бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.  
Бакулева» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских  
наук, профессор, академик РАН

  
Е. З. Голухова

« 29 » 09 2023 год



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Котовой Елизаветы Олеговны на тему «Оптимизация этиологической диагностики и оценки прогноза при инфекционном эндокардите», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность представленной темы диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как инфекционный эндокардит (ИЭ) по-прежнему сохраняет позиции заболевания с высоким риском осложнённого течения и летального исхода. Точное определение этиологии ИЭ имеет первостепенное значение для диагностики и правильного выбора эффективной антибактериальной терапии, переопределяя успешный исход заболевания. Учитывая, что в последние десятилетия отмечается

002890

неуклонный рост заболеваемости ИЭ, особенно среди сложных групп пациентов, объекты исследования – пациенты с ИЭ в целом и с выделением клинически значимых подгрупп (пожилые, наркоманы, оперированные, с протезами клапанов и внутрисердечными устройствами) – представляют особый интерес, поскольку охватывают полный спектр разных моделей течения заболевания. Традиционно основу алгоритма этиологической диагностики ИЭ составляют микробиологические исследования (МБИ), однако высокая частота отрицательных и недостоверных результатов тестирования определяет их ненадежность и диктует необходимость поиска новых современных методов диагностики, не зависящих от стадии культивирования, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР). Вышесказанное делает высоко актуальным изучение диагностической эффективности молекулярно-биологических методов исследования крови и тканей резецированных клапанов в дополнение и в сравнении с результатами МБИ для выявления персонифицированных и наиболее эффективных подходов к этиологической диагностике ИЭ.

В связи с высокой частотой случаев осложненного течения заболевания с поздними сроками диагностики, несмотря на современные подходы к диагностике и лечению ИЭ, высоко востребованным является поиск новых ранних предикторов неблагоприятного прогноза. Основываясь на новых патофизиологических механизмах ИЭ, обозначаемых как иммуотромбоз, включающих одновременное взаимодействие возбудителя, эндотелия, иммунных клеток, приводящих к высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), актуально исследование маркеров, непосредственно связанных с патогенезом, таких как расчетные индексы воспаления (РИВ) и НВЛ. Однако исследования по определению значимости РИВ и НВЛ у пациентов с ИЭ встречаются крайне редко или вовсе отсутствуют, что делает этот аспект крайне актуальным.

Также ключевую роль в деструктивном поражении клапанов сердца с образованием вегетаций могут играть макрофаги, однако степень их участия исследована недостаточно, что также представляет особый интерес для определения новых диагностических и прогностических маркеров.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В диссертационной работе Котовой Е.О. впервые на большом локальном российском регистре пациентов с ИЭ изучены краткосрочные и отдаленные исходы

10-летнего периода наблюдения, проанализированы предикторы неблагоприятных событий на госпитальном этапе, а также годичной выживаемости, эмболических событий и неконтролируемого течения инфекции в постгоспитальном периоде. Впервые продемонстрирован существенный негативный вклад НВЛ и РИВ в оценку краткосрочного и отдаленного прогноза.

Впервые в российской популяции 154 пациентов с ИЭ выполнено комплексное этиологическое обследование двумя независимыми, параллельно проводимыми методами – МБИ и ПЦР-исследованием крови и/или тканей резецированных клапанов, определены положительные и отрицательные особенности исследований, проанализирована диагностическая эффективность исследований в зависимости от вида биологического материала и типа ИЭ. Впервые у пациентов с ИЭ показано, что широкое добавление ПЦР-исследования в стандартный алгоритм этиологической диагностики позволяет не менее чем у трети пациентов внести существенные коррективы в представления об этиологии активного ИЭ и изменить на этом основании антибактериальную терапию. Впервые модернизирован алгоритм этиологической диагностики ИЭ посредством дифференцированного подхода к проведению ПЦР-исследования крови (в качестве метода-контроля или дополнительного метода) и тканей резецированных клапанов (в качестве метода-выбора).

Впервые в российской популяции оперированных пациентов с ИЭ проведено исследование морфо-функциональных особенностей макрофагов в тканях резецированных клапанов, показавшее увеличение экспрессии провоспалительных маркеров, с наибольшей диагностической ценностью интерлейкина-1 $\beta$  для определения активности ИЭ.

### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. В исследовании показано, что внедренный комплексный алгоритм этиологической диагностики ИЭ, основанный на МБИ и ПЦР-исследовании крови и/или тканей резецированных клапанов позволяет выявлять достоверного возбудителя ИЭ у 3/4 обследованных, в том числе с определением редких трудно культивируемых патогенов и уточнением неопределенных результатов МБИ. Показано, что МБИ обладают высокой частотой отрицательных и недостоверных результатов (частое выявление

Staphylococcus sp. CoNS, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli), особенно в отношении МБИ тканей резецированных клапанов. Показано, что применение разработанных критериев определения истинного возбудителя ИЭ приводит к реклассификации ИЭ в пользу достоверного диагноза.

Показано, что для ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства наиболее информативно ПЦР-исследование крови, для оперированных пациентов – ПЦР-исследование капана, а для лиц, употребляющих инъекционные наркотики, – МБИ.

Показано, что осложненное течение ИЭ имеется практически у всех пациентов, причем у каждого третьего обследованного – с летальным исходом. Показана важная прогностическая роль маркеров воспаления (НВЛ и РИВ), определены их пороговые значения: для неконтролируемого течения инфекции (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс  $\geq 1,1$ ); для эмболических событий (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс  $\geq 3,05$ ); для госпитальной летальности (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс  $\geq 20,0$ , НВЛ  $\geq 14,2$ , системный иммуновоспалительный индекс  $\geq 2314,0$  и низкие значения тромбоцитарно/лимфоцитарного индекса  $\leq 82,8$  исходно и  $\leq 91,4$  в динамике).

Показано, что макрофаги клапанов пациентов с ИЭ экспрессируют высокие уровни провоспалительных цитокинов интерлейкина- $1\beta$  и интерлейкина-6, вне зависимости от этиологической принадлежности или осложненного течения ИЭ, со снижением количества CD 86+ неповрежденных макрофагов, что указывает на неконтролируемый процесс воспаления.

Показана высокая степень участия «Команды эндокардита» в ведении пациентов с ИЭ как на этапе диагностики заболевания, так и при выборе оптимальной тактики лечения, что приводит к улучшению долгосрочного прогноза.

Показано, что сильным фактором, снижающим риск эмболических событий и смерти через год, является кардиохирургическое лечение, при этом РИВ играют значимую роль в оценке риска эмболических событий, неконтролируемого течения инфекции и годичной выживаемости.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертация соответствует общим этическим принципам и выполнена на высоком методологическом уровне. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, научных положений и практических рекомендаций, сформулированных

автором, основывается на изучении репрезентативной выборки пациентов 345 пациентов с верифицированным диагнозом активного ИЭ. Описание данных исследования с применением современных подходов к диагностике на основании научно-медицинского уровня специалистов и высокой квалификации клиник представляется убедительным. Многосторонний статистический анализ данных определяет достоверность полученных результатов. Интерпретация и обсуждение результатов выполнены на основании изучения большого количества отечественных и зарубежных работ. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований, конкретны.

### **Рекомендации и выводы по использованию диссертационной работы**

Результаты, полученные автором в ходе исследования, целесообразно использовать в работе врачей кардиологического, терапевтического и реанимационного отделений с целью повышения качества этиологической диагностики ИЭ (МБИ и ПЦР-исследования крови и тканей поражённых клапанов) и оптимизации оценки прогноза неблагоприятных исходов. При этом рекомендуется в первую очередь применять простые и доступные РИВ, а также, при возможности, определение уровня НВЛ в крови и экспрессии цитокинов макрофагов в тканях резецированных клапанов.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности темы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автор лично, в том числе в составе «Команды эндокардита», принимала участие в ведении всех пациентов, диагностике, лечении, оценке динамики терапии и определении необходимости проведения кардиохирургических вмешательств. Автор самостоятельно выполнила сбор биологического материала (кровь, ткань клапанов), создала базу данных, провела обработку первичной медицинской документации, статистический анализ данных и подготовку полученных результатов к публикации.

## Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Котовой Е.О. выполнена в традиционном стиле, написана грамотным, легко читаемым языком. Диссертационная работа изложена на 334 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы результатов исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 286 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 85 рисунками и 118 таблицами, облегчающими восприятие материала. Также имеется 5 приложений с описанием клинических наблюдений, отражающих результаты диссертационного исследования.

Название работы полностью отражает суть диссертационного исследования. В разделе «Введение» автором достаточно убедительно обосновывается актуальность и степень разработанности представленной темы. Цель диссертационного исследования сформулирована чётко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели изучения. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования сформулированы правильно и отражают отличительные особенности выполненной работы.

В главе «Обзор литературы» представлены современные аспекты исследуемой проблемы. Изложенный материал свидетельствует о глубоком знании автором изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы исследования» достаточно подробно изложены критерии отбора, отражены примененные лабораторно-инструментальные методы обследования пациентов, представлены дизайны выполненных исследований, а также методы статистического анализа.

В главах, посвященных результатам исследования, представлены анализ проспективного исследования по изучению диагностической ценности параллельного внедрения молекулярно-биологических методов (ПЦР, секвенирование) в дополнение к МБИ у пациентов с ИЭ, а также изучение прогноза у пациентов с ИЭ. Главы написаны подробно, разбиты на разделы, хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками. Результаты проведенного исследования представлены детально и структурировано.

В главе «Обсуждение результатов» проведено сопоставление полученных результатов с данными отечественной и зарубежной литературы, проанализированы

новые данные, выявленные в ходе проведенного исследования, отражена научная новизна и практическая значимость основных положений исследования.

Выводы диссертационного исследования сформулированы грамотно, соответствуют цели и задачам исследования, надлежащим образом подтверждены результатами выполненной научной работы. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертационного исследования.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание диссертации и позволяет судить об основных результатах, полученных автором; оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ.

Основные положения научного исследования отображены в 49 печатных работах, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, а также широко обсуждены на национальных и международных конференциях и конгрессах – 13 всероссийского и 18 международного уровня. Содержание печатных работ соответствует материалам диссертации.

При анализе работы диссертационной работы Котовой Е.О. существенных недостатков, как по научному содержанию, так и по тексту, способных повлиять на оценку качества работы, не обнаружено.

### **Заключение**

Диссертационная работа Котовой Елизаветы Олеговны на тему «Оптимизация этиологической диагностики и оценки прогноза при инфекционном эндокардите», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы по повышению качества этиологической диагностики и оценки прогноза у пациентов с ИЭ, имеющей важное значение для практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, проведённому объёму исследования и полученным выводам работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утверждённого Учёным советом РУДН

протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Котова Елизавета Олеговна, заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Настоящий отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 сентября 2023 года (протокол № 4).

Заведующий кафедрой лучевой диагностики,  
заместитель директора по научной работе,  
заведующий отделом ядерной диагностики  
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева»  
Минздрава России, доктор медицинских  
наук, профессор  
(14.00.44 – сердечно-сосудистая хирургия,  
14.00.19 – лучевая диагностика, лучевая терапия)



И.П. Асланиди

Профессор кафедры лучевой диагностики,  
старший научный сотрудник отдела  
ядерной диагностики ФГБУ «НМИЦ  
ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
(3.1.20 – кардиология, 3.1.25 – лучевая диагностика)



Д.М. Пурсанова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Асланиди И.П. и доктора медицинских наук Пурсановой Д.М. заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ  
ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава  
России, доктор медицинских наук



Н.О. Сокольская

Дата: « 29 » 09 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России)

121552, Москва, Рублевское шоссе, 135.

Телефон +7(495)414-77-02, e-mail: [Sekretariat@bakulev.ru](mailto: Sekretariat@bakulev.ru)