

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Демина Александра Аристарховича на диссертационную работу Котовой Елизаветы Олеговны на тему «Оптимизация этиологической диагностики и оценки прогноза при инфекционном эндокардите», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Актуальность темы

Инфекционный эндокардит (ИЭ) остается крайне опасным для жизни заболеванием с сохраняющейся высокой госпитальной и отдаленной летальностью, несмотря на внедрение новых методов ранней инструментальной, лабораторной диагностики и хирургического лечения. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости ИЭ с изменением профиля пациентов: увеличение доли пациентов пожилого возраста с дегенеративными изменениями сердечных клапанов, в том числе с транскатетерными имплантатами аортального клапана, лиц с имплантированными устройствами для электротерапии сердечных аритмий и сердечной недостаточности. Также обращает внимание неблагоприятная смена этиологического профиля заболевания, ассоциированная с увеличением доли стафилококков, энтерококков и ИЭ с неустановленной этиологией. Опорным звеном в успешной диагностике и лечении заболевания является определение возбудителя ИЭ, однако традиционные микробиологические исследования трудоемки, длительны и обладают недостаточной степенью получения достоверных результатов. Выше сказанное обосновывает поиск новых быстрых современных методов этиологической диагностики, обладающих высокой степенью получения достоверных результатов. Многообещающими являются молекулярно-биологические исследования, однако качественных, хорошо

спланированных исследований по их применению недостаточно, что ограничивает их широкое применение в клинической практике.

Помимо повышения качества этиологической диагностики не менее актуальным является улучшение прогноза пациентов с ИЭ. В основе современных представлений о патогенезе ИЭ лежит понятие имунотромбоза, включающего взаимодействие возбудителя с эндотелием, тромбоцитами и иммунными клетками. Определение взаимосвязей и значимости компонентов такого взаимодействия позволит улучшить степень предсказания неблагоприятных событий для своевременного и правильного выбора тактики лечения. В связи с чем является актуальным исследование иммуновоспалительных индексов, нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови и макрофагов в тканях клапанов, как ключевых компонентов патогенеза воспаления при ИЭ.

Достоверность и новизна результатов

Результаты диссертационной работы Котовой Е. О. обладают высокой степенью достоверности и аргументации. Выполненный объем исследований достаточен для полного обоснования выводов. Клинические исследования правильно дополнены лабораторными и инструментальными методами, представленные материалы и методы соответствуют поставленной цели и сформулированным задачам. Статистический анализ выполнен на высококвалифицированном уровне с применением соответствующих подходов медико-биологической статистики.

Полученные автором результаты диссертационного исследования представляют значительный научно-практический интерес.

Автором впервые в крупной российской популяции 345 пациентов с ИЭ изучена структура летальных исходов за 10 лет наблюдения с выделением особенностей в зависимости от длительности наблюдения и определением неблагоприятных профилей обследованных. Впервые изучены расчётные индексы воспаления и нейтрофильные внеклеточные ловушки с определением их прогностического значения и пороговых уровней для прогнозирования

неблагоприятных событий на госпитальном этапе. Впервые проанализированы предикторы годичной выживаемости, эмболических событий и неконтролируемого течения инфекции, показавшие существенный вклад расчетных индексов воспаления.

Автором впервые на российской популяции пациентов с ИЭ изучены особенности и значимость раннего внедрения ПЦР-исследования крови и тканей резецированных клапанов, позволившего не менее, чем у трети пациентов с ИЭ внести существенные коррективы в представления об этиологии активного ИЭ и изменить на этом основании антибактериальную терапию. Впервые у пациентов с ИЭ предложен индивидуальный подход к выбору наиболее эффективных методов этиологической диагностики. Впервые в большой популяции пациентов охарактеризованы особенности ИЭ в зависимости от выявленного/не выявленного возбудителя.

Впервые в российской популяции оперированных пациентов с ИЭ исследованы особенности макрофагов в тканях резецированных клапанов, связанные с низким уровнем неразрушенных клеток и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β и интерлейкин-6).

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование посвящено изучению аспектов повышения качества выявления достоверного возбудителя ИЭ благодаря внедрению молекулярно-биологических методов в стандартный алгоритм этиологической диагностики, а также оптимизации прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с ИЭ, в том числе с исследованием расчетных иммуновоспалительных индексов, нейтрофильных внеклеточных ловушек и макрофагов. Цель исследования сформулирована четко и полностью соответствует поставленным задачам и степени разработанности темы.

Осуществление поставленной цели достигнуто за счет правильно сформулированных задач и грамотно представленного дизайна исследования,

включающего соответствующие критерии включения и исключения пациентов, а также применением современных методов обследования и статистических подходов к обработке полученных результатов, направленных на решение актуальных проблем ИЭ.

Обоснованность результатов исследования, научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Котовой Е. О. определяется достаточным количеством включенных в исследование пациентов с ИЭ и соответственно этому подобранных групп-сравнения, правильным выделением клинически значимых групп пациентов с ИЭ, а также применением современных лабораторно-инструментальных исследований. Результаты тщательно проанализированы, определены уровни значимости и достоверности, что делает результаты хорошо доказанными и обоснованными. Выводы полностью соответствуют результатам исследования и отражают смысл поставленных целей и задач.

Личный вклад автора

Котова Е. О. принимала непосредственное участие в реализации данной работы на всех ее этапах. При планировании исследования автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме, аналитический обзор отобранных работ, их критическое осмысление, обоснование цели и разработка дизайна собственного исследования. В процессе выполнения работы автор самостоятельно проводила поиск и отбор пациентов в группы наблюдения, выполняла клиническое обследование, участвовала в выполнении лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования, выборе тактики лечения пациентов. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены обобщение и статистический анализ полученных результатов. Оформление текста диссертации выполнено лично автором. Все научные публикации и доклады также подготовлены при непосредственном участии диссертанта.

Научная Школа диссертанта

Диссертант – представитель научной Школы московских терапевтов (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы») и воспитанница крупного ученого в области инфекционного эндокардита – академика РАМН, профессора Валентина Сергеевича Моисеева, ученика академика АМН Евгения Михайловича Тареева. Непосредственным руководителем соискателя и научным консультантом выполненной диссертации является член-корр. РАН, профессор Жанна Давидовна Кобалава (ученица В.С. Моисеева), заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и терапевтической клиники на базе ГБУЗ «ГКБ им В. В. Виноградова ДЗМ» (г. Москва). Под ее руководством продолжается изучение проблем инфекционного эндокардита, руководимый ею коллектив активно участвует в создании национальных клинических рекомендаций по кардиологическим заболеваниям, в том числе по инфекционному эндокардиту (Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233; Кобалава Ж.Д., Котова Е.О. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита. Кардиология. 2023;63(1):3–11).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования Котовой Е.О. используются в практической работе кардиологического, терапевтического и реанимационных отделений ГБУЗ «ГКБ им В. В. Виноградова ДЗМ» (Москва) и учебном процессе на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В. С. Моисеева, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский

университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Материалы диссертации могут быть использованы в работе лечебных учреждений Российской Федерации, а также в образовательном процессе кафедр высших медицинских учебных заведений при обсуждении вопросов диагностики и ведения больных ИЭ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертационного исследования широко представлены на национальных и международных конгрессах, а также в научной печати – опубликовано 49 работ, в том числе 7 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 42 публикации в журналах, входящих в международные базы данных Scopus/Web of Science.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные результаты диссертационного исследования полностью отражены в автореферате. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Котовой Елизаветы Олеговны написана в традиционном стиле, включает введение, главы обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейших исследований и список литературы. Диссертация изложена на 334 страницах машинописного текста, наглядно иллюстрирована – содержит 118 таблиц, 85 рисунков и 5 приложений с демонстрацией клинических наблюдений пациентов с ИЭ.

Во введении автором полностью обоснованы актуальность исследования и степень разработанности указанной проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие ей задачи, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Раздел «Обзор литературы» написан грамотно с применением научного и литературного стиля написания, что позволяет облегчить понимание проблемы. В обзоре литературы отражены особенности эпидемиологии и этиологии современного ИЭ, представлены актуальные критерии диагностики ИЭ. Отдельно подробно отражены современные подходы к этиологической диагностике ИЭ с особым акцентом на молекулярно-биологически исследования. Автор дает полное представление современных патофизиологических механизмов развития ИЭ, обосновывая новые диагностические возможности, в том числе основанные на формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек и маркерах макрофагов. Представлены современные научные данные отечественных и зарубежных авторов. В целом, обзор литературы представлен грамотно и полностью раскрывает актуальность и новизну исследования, отражает спектр нерешенных проблем по теме диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена подробному представлению клинико-лабораторной характеристики пациентов с полным описанием примененных лабораторно-инструментальных методов. Отдельно для каждого исследования в соответствии с поставленными задачами разработаны разные дизайны, направленные на решение актуальных проблем и поставленных задач. В диссертационной работе подробно отражены методы статистической обработки.

«Результаты исследования» представлены в третьей и четвертой главах, с полным изложением полученных в ходе диссертационного исследования собственных данных. Полученные результаты полностью соответствуют сформулированным задачам.

Глава «Обсуждение результатов» посвящена грамотному сопоставлению полученных собственных результатов с актуальными данными зарубежной и отечественной литературы. Анализ полученных результатов достаточный, выполнен на высоком научном уровне и отражает проблемы этиологической диагностики ИЭ, оценки прогноза с обсуждением иммуновоспалительных

индексов, роли нейтрофильных внеклеточных ловушек и макрофагов при инфекционных заболеваниях.

Ценность для науки и практики результатов работы

Выполненное диссертационное исследование обладает несомненной практической значимостью и научным потенциалом. Учитывая высокую актуальности изучаемой проблемы, полученные автором выводы и сформулированные практические рекомендации, дают возможность модернизировать алгоритм этиологической диагностики ИЭ и улучшить прогнозирование неблагоприятных событий при ИЭ. Внедренный комплексный алгоритм выявления достоверного возбудителя ИЭ, основанный на сочетанном применении микробиологического и ПЦР-исследования крови и/или тканей резецированных клапанов позволяет выявлять истинного возбудителя ИЭ у 3/4 обследованных, в том числе с определением редких труднокультивируемых патогенов. Показано, что внедрение ПЦР-исследования позволяет определиться с выбором эффективной АБТ у большего количества пациентов. Показано, что применение разработанных критериев истинного возбудителя ИЭ позволяет реклассифицировать диагноз ИЭ в сторону увеличения доли достоверного ИЭ. Полученные данные позволили определить исследования с наилучшими характеристиками клинической информативности: ПЦР-исследование крови – для ИЭ протеза клапана/внутрисердечного устройства, ПЦР-исследование капана – для оперированных пациентов, микробиологическое исследование крови – для лиц, употребляющих инъекционные наркотики.

Показано, что изученные предикторы неблагоприятных исходов, включающие иммуновоспалительные индексы и нейтрофильные внеклеточные ловушки с выявленными пороговыми значениями позволяют прогнозировать эмболические события, неконтролируемое течение инфекции, госпитальную летальность. Показано, что у пациентов с ИЭ имеется высокая экспрессия провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6 макрофагами, однако без достоверных отличий в зависимости от этиологии или наличия осложнений. Выявлено, что среди причин летального исхода первые 3 года преобладает ИЭ,

далее – сердечная недостаточность. Показано важное значение расчётных индексов воспаления в прогнозировании риска неблагоприятных событий в течение года.

Замечания по работе и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации Котовой Е.О. нет.

На защите диссертации целесообразно обсудить следующие вопросы:

1. Российские Клинические рекомендации «Инфекционный эндокардит (ИЭ) и инфекция внутрисердечных устройств» (2021) делают акцент на переводе пациентов с ИЭ на амбулаторный этап антибактериальной химиотерапии, включая пероральное лечение. Какие критерии отбора больных применяли в данном исследовании?
2. Предложенный алгоритм диагностики ИЭ предполагает ПЦР-исследования на разных этапах обследования в различных биоматериалах. Какие рекомендации при отсутствии ПЦР-диагностики в лечебном учреждении?

Заключение

Диссертационное исследование Котовой Елизаветы Олеговны на тему: «Оптимизация этиологической диагностики и оценки прогноза при инфекционном эндокардите», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится новое решение научной проблемы по оптимизации выявления достоверного возбудителя и повышению точности прогнозирования неблагоприятных событий у пациентов с ИЭ, имеющее важное значение для практической кардиологии.

По актуальности, научной новизне, проведенному объему исследования и полученным выводам работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п.2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в

федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а ее автор, Котова Елизавета Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
лечебного факультета Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор (14.00.05 – Внутренние болезни)

Демин Александр Аристархович

«12» октября 2023г.

Подпись Демина А. А. заверяю Учёный секретарь ФГБОУ ВО НГМУ
Минздрава России, д.м.н., профессор

Осипенко Марина Федоровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России).

Адрес: 630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52.

Телефон: +7 (383) 222-32-04, сайт: <http://www.ngmu.ru> эл. почта: rectorngmu@yandex.ru

