

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Тазиной Серафимы Яковлевны 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

Актуальность исследований в области изучения инфекционного эндокардита (ИЭ) продиктована неуклонным ростом заболеваемости, особенно среди сложных для диагностики и лечения групп пациентов: лиц старше 65 лет, наркоманов с повторными случаями заболевания, пациентов с ИЭ протезированных клапанов и внутрисердечных устройств. Краеугольным камнем диагностики и лечения является определение этиологической принадлежности ИЭ, особенно в условиях меняющегося спектра типичных возбудителей заболевания и в целом разнообразной его этиологии. Традиционные микробиологические исследования нередко ограничивают этиологическую диагностику ИЭ, выявляя недостоверные патогены или совсем не определяя возбудителя. Выше сказанное делает актуальным поиск методов диагностики, позволяющих улучшить определение возбудителей ИЭ, особенно в условиях высокой частоты предшествующей антибактериальной терапии. Наибольшие перспективы представляют молекулярно-биологические исследования, однако недостаточная доказательная база преимуществ, не позволяет их широко использовать в клинической практике.

Высокая частота осложненного течения ИЭ и не снижающиеся показатели летальности, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, определяют необходимость поиска новых предикторов неблагоприятного прогноза. Учитывая современную концепцию патогенеза ИЭ, представленную в рамках иммунотромбоза, представляется актуальным исследование прогностического потенциала индексов воспаления и нейтрофильных

внеклеточных ловушек в крови. Перспективы их применения ранее были показаны при различных инфекционных заболеваниях, в том числе сепсисе, но практически не исследованы у пациентов ИЭ.

Достоверность и новизна результатов

Результаты диссертационной работы Котовой Е. О. имеют высокую степень достоверности и аргументации. Проведенный объем исследования достаточен для обоснования выводов. Лабораторные и инструментальные методы логично дополнены клиническими исследованиями, материалы и методы соответствуют поставленной цели и задачам. Статистическая обработка проведена на высоко квалифицированном уровне с использованием адекватных методов медико-биологической статистики.

Полученные автором результаты диссертационного исследования представляют существенный научно-практический интерес. Впервые на большой российской популяции пациентов с ИЭ тщательно изучены особенности комплексного этиологического обследования (микробиологического и ПЦР-крови; микробиологического и ПЦР тканей резецированных клапанов) и показана высокая дополнительная диагностическая ценность ПЦР-исследования. Использование нескольких методик одновременно позволяет значительно повысить качество этиологической диагностики заболевания. Отдельно проанализирована значимость микробиологического исследования клапанов и показана его крайне низкая информативность. Полученные результаты позволили автору предложить диагностические критерии, которые с большой степенью вероятности позволяют верифицировать возбудитель ИЭ. Также предложен дифференцированный подход к проведению ПЦР-исследования крови (в качестве метода-контроля или дополнительного метода) и тканей резецированных клапанов (в качестве метода-выбора).

Впервые исследованы расчётные индексы воспаления, а также нейтрофильные внеклеточные ловушки, показано их прогностическое значение и определены пороговые уровни, являющиеся предикторами неблагоприятных событий при ИЭ. Отдельного внимания заслуживает изучение вклада «Команды

эндокардита» в своевременную диагностику и лечение пациентов ИЭ; впервые на большой российской популяции больных показано неопределимое значение мультидисциплинарного подхода для улучшения прогноза заболевания.

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

Исследование посвящено изучению возможностей улучшения качества этиологической диагностики с помощью молекулярно-биологических методов и разработке критериев оценки прогноза у пациентов ИЭ. Цель сформулирована корректно в соответствии с актуальностью задач и степенью разработанности темы.

Реализация поставленной цели достигнута благодаря грамотно сформулированным задачам исследования, точно подобранному дизайну, учитывающему сформулированные критерии включения и исключения, применение современных методов обследования и статистических подходов, 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, грамотным выделением клинически значимых подгрупп пациентов, правильно подобранными группами-контроля оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ, а также использованием современных лабораторно-инструментальных методов обследования. Результаты проанализированы и определены уровни значимости и достоверности, что делает результаты доказанными и обоснованными. Выводы полностью соответствуют результатам исследования, отражают смысл поставленных целей и задач.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационного исследования опубликовано 49 работ в том числе 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 42 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus/WOS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

В автореферате надлежащим образом отражены основные результаты диссертационного исследования. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Котовой Елизаветы Олеговны написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав с результатами исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 334 страницах машинописного текста. Диссертация прекрасно иллюстрирована, содержит 118 таблиц, 85 рисунков, а также 5 приложений с демонстрацией клинических наблюдений пациентов с ИЭ.

Во введении автором грамотно обоснована актуальность исследования, дана характеристика степени разработанности указанной проблемы, четко сформулированы цель и задачи, обоснована новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Раздел «Обзор литературы» написан грамотным языком, сочетается научный и художественный стиль написания, что в итоге приводит к облегчению понимания проблемы. Уделено внимание особенностям эпидемиологии и диагностики ИЭ, разным этиологическим аспектам, в том числе подробному описанию исследований, направленных на сравнение традиционных и молекулярно-биологических методов диагностики. Автор дает развернутое описание современных патофизиологических механизмов развития ИЭ, в том числе с отображением основ формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек и роли макрофагов при инфекционных заболеваниях. Приведены данные как отечественных, так и зарубежных авторов. В целом, обзор литературы грамотно и полностью раскрывает актуальность исследования и показывает спектр нерешенных проблем по теме диссертации.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена описанию дизайна исследования, направленного на решение актуальных проблем и сформулированных задач. В главе подробно представлена клиническая характеристика пациентов, описаны лабораторно-инструментальные методы диагностики. Подробно представлены методы статистической обработки, примененные в диссертационной работе.

В третьей и четвертой главе «Результаты исследования» изложены собственные данные, полученные при выполнении работы. Все результаты приведены в полном соответствии со сформулированными задачами.

В главе «Обсуждение результатов» проведено сопоставление собственных результатов с данными актуальной зарубежной и отечественной литературы. Выполнен достаточный анализ полученных результатов, сравнение полученных данных с показателями современных российских и иностранных авторов, занимающихся проблемами этиологической диагностики ИЭ, оценкой прогноза с акцентом на изучение роли нейтрофильных внеклеточных ловушек и макрофагов при инфекционных заболеваниях.

Ценность для науки и практики результатов работы

Выполненное диссертационное исследование обладает несомненной практической ценностью и научным потенциалом. Ввиду актуальности изучаемой проблемы, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором, позволяют оптимизировать этиологическую диагностику у пациентов ИЭ в целом, а также найти наилучшие подходы для выявления возбудителя в разных группах больных. Показано, что наряду с микробиологическими методами, дополнительное использование ПЦР-исследования крови и/или клапана на любом этапе диагностического поиска, позволяет увеличить процент положительной гемокультуры и своевременно назначать эффективную антибактериальную терапию. Продемонстрировано, что частыми возбудителями ИЭ на современном этапе остаются стафилококки и энтерококки, что необходимо учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии. Особое значение приобретает этиологическая

диагностика ИЭ у наркоманов, у которых заболевание часто ассоциируется со *S.aureus*, и при нозокомиальных вариантах, нередко связанных с коагулазонегативными стафилококками.

Выявлено, что ИЭ имеет осложненное течение практически у всех пациентов. При значениях нейтрофильных внеклеточных ловушек в динамике $\geq 14,2$, нейтрофильно/лимфоцитарного индекса в динамике $\geq 20,0$ и системного иммуновоспалительного индекса $\geq 2314,0$ при поступлении наблюдается максимальный риск госпитальной и годичной летальности, что необходимо учитывать при выработке лечебной стратегии. Продемонстрирована высокая значимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ИЭ. Такая тактика способствует улучшению качества диагностики, разумному выбору консервативного или хирургического лечения, снижению частоты летальных исходов.

Замечания по работе и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

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 повышению эффективности этиологической диагностики и оценки прогноза 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

