

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

А.О. Конради

2023 год



26.05.2023 № 02-05-5794/23

на № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на
диссертационную работу Моисеевой Александры Юрьевны на тему
«Клиническое значение комплексной этиологической диагностики и
нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с
инфекционным эндокардитом», представленную к защите на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20-
Кардиология.

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность выбранной темы не вызывает сомнения, так как
инфекционный эндокардит (ИЭ) остаётся заболеванием с высоким риском
осложнённого течения и летального исхода. Идентификация возбудителя ИЭ
играет важную роль для определения дальнейшей тактики ведения
пациентов, подбора оптимальной этиотропной терапии и обуславливает
успешный исход лечения. Учитывая, что хирургическое лечение проводится
практически половине пациентам с ИЭ, объект исследования (оперированные

пациенты с ИЭ) представляет особый интерес, так как позволяет выделить возбудитель из тканей резецированных клапанов. Традиционно для этиологической идентификации возбудителя ИЭ применяются микробиологические исследования, однако, высокая частота случаев отрицательных и недостоверных результатов тестирования определяет необходимость включения в алгоритм диагностики методов, не зависящих от стадии культивирования, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР). В связи с чем, актуальным является изучение диагностической эффективности микробиологического исследования тканей резецированных клапанов, в том числе в сравнении с дооперационными результатами культурального исследования крови, а также определение значимости ПЦР-исследования крови и ткани клапанов.

Несмотря на успехи в диагностике и лечении ИЭ, это заболевание по-прежнему ассоциировано с высоким риском осложнённого течения и неблагоприятного прогноза. Таким образом, представляется актуальным поиск ранних предикторов осложнённого течения заболевания. Представляет интерес новый патофизиологический механизм при ИЭ – иммунотромбоз, который основан на высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек, служащих для захвата и уничтожения бактерий в кровотоке. Однако исследования по определению значимости нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с ИЭ отсутствуют, что делает этот аспект крайне актуальным.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Моисеевой А.Ю. впервые на российской популяции оперированных пациентов с ИЭ проведено сравнение результатов одномоментных микробиологического и ПЦР-исследований крови и тканей клапанов, выполнена оценка чувствительности и специфичности и показана ценность комплексной этиологической диагностики с повышением частоты

выявления возбудителя почти на 30%. Впервые оценены уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с ИЭ и установлено отрезное значение для определения высокого риска госпитальной летальности и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. В исследовании показано, что микробиологическое исследование крови и тканей клапана у оперированных пациентов обладает высокой частотой неубедительных (частое выявление коагулазонегативных стафилококков) и отрицательных результатов при проведении в кардиохирургическом стационаре, так как выполняется на фоне антибактериальной терапии, инициированной во время предшествующих госпитализаций. Показана ценность ПЦР-исследования крови и тканей клапанов у оперированных пациентов с ИЭ, позволяющая увеличить частоту выявления возбудителей до 73%, с наибольшим вкладом исследования тканей клапанов. Показано, что применение ПЦР-исследования крови и тканей клапанов ценно не только при неуточнённой этиологии ИЭ, но и для подтверждения результатов микробиологического исследования в качестве метода-контроля. Показано, что наибольшей чувствительностью обладает ПЦР-исследование ткани клапана, в том числе при предшествующей антибактериальной терапии, 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 нейтрофильных внеклеточных ловушек $\geq 11,2\%$ обладает прогностической ценностью в отношении событий из первичной конечной точки (общая летальность и/или рецидив ИЭ в течение 6 месяцев после операции), госпитальной летальности и сепсиса при ИЭ.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Высокая степень достоверности результатов, выводов и практических рекомендаций обусловлена четким построением дизайна научной работы, достаточным объёмом фактического материала, выбором современных методов исследования и статистической обработки полученных данных. В целом описание этапов диссертационного исследования и изложение его результатов соответствуют современным правилам представления результатов научного исследования. Выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы.

Рекомендации и выводы по использованию диссертационной работы

Результаты, полученные автором в ходе исследования, целесообразно использовать в работе врачей кардиологического и терапевтического отделений для этиологической диагностики ИЭ (микробиологические и ПЦР-исследования крови и тканей поражённых клапанов) и прогнозирования неблагоприятных исходов у оперированных пациентов с ИЭ и у пациентов с сепсисом.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провела тщательный анализ научной литературы, изучила степень разработанности темы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Автором лично проведён сбор биологического материала (кровь, ткань клапанов), создание базы данных, обработка первичной медицинской документации, статистический анализ

данных, исследование нейтрофильных внеклеточных ловушек и подготовка полученных результатов к публикации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Моисеевой А.Ю. выполнена в традиционном стиле и содержит обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 179 публикацию отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 56 таблицами, облегчающими восприятие материала.

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

В главе «Обзор литературы» представлены современные аспекты исследуемого вопроса.

В главе «Материалы и методы» достаточно подробно изложены критерии отбора и методы обследования пациентов, использованные методы ультразвуковой диагностики, методики статистического анализа.

В главе «Результаты и обсуждение» подробно представлено описание полученных результатов, которые наглядно проиллюстрированы таблицами и рисунками, приведён обобщённый анализ полученных данных, а также

сравнение результатов проведённого исследования с данными литературы. Полученный материал кратко представлен в заключении работы.

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

Автореферат надлежащим образом отражает основные положения диссертационного исследования. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Основные положения научного исследования обсуждены на различных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 4 в изданиях, индексируемых в Международной базе данных Scopus/Web of Science. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

При анализе диссертационной работы Моисеевой А.Ю. существенных недостатков, как по научному содержанию, так и по тексту, способных повлиять на оценку качества работы, не обнаружено.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Диссертация заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний к представленному исследованию и сделанным заключениям нет. Тем не менее, необходимо отметить, что положения, выносимые на защиту, носят характер результатов, полученных в исследовании. Хотелось бы их видеть в более обобщенном виде и утвердительной форме. Выводы повторяют положения, выносимые на защиту, и также по формулировкам похожи на результаты исследования, а не сделанные соискателем заключения.

Практическая рекомендация 4 говорит о том, что «показано исследование уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в крови в динамике ...». Такая рекомендация может быть адресована научно-исследовательским, но не клинико-диагностическим лабораториям, так как в действующем Приказе Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" данное исследование отсутствует, несмотря на наличие запатентованной методики (патент РФ № 2121297 «Способ определения относительного количества этотически трансформированных фагоцитов» с использованием устройства для изготовления мазка (ООО «Медтехнопарк»; https://i.moscow/patents/ru2712179c1_20200124), которой пользовался соискатель.

Автору предлагается ответить на следующие вопросы, которые возникли при ознакомлении с диссертационной работой:

1. В работе указано что проведение микробиологического исследования на фоне антибактериальной терапии длительностью более 29 дней не информативно, просим уточнить с какой целью проводилось микробиологическое исследование через 29 дней от начала антибактериальной терапии?
2. Согласно полученным результатам длительность терапии не влияла на уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек. Оценивалось ли влияние длительности антибактериальной терапии на исходы?
3. Была ли в ходе исследования проверена воспроизводимость метода определения нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек? Какие результаты были получены?

Необходимо отметить, что вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Моисеевой Александры Юрьевны на тему: «Клиническое значение комплексной этиологической диагностики и нейтрофильных внеклеточных ловушек у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Кобалава Ж.Д., является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по повышению качества этиологической диагностики у оперированных 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 кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утверждённого Учёным советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Моисеева Александра Юрьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв подготовлен заведующей кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главным внештатным специалистом по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, д.м.н., профессором Вавиловой Т.В. и доцентом кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующей НИЛ врождённых и приобретённых пороков сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н., доцентом Иртюга О.Б.

Настоящий отзыв обсуждён и одобрен на совместном заседании кафедры лабораторной медицины и генетики и кафедры кардиологии Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №5 кафедры лабораторной медицины и генетики и № 7 кафедры кардиологии от 25 мая 2023 года.

Заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, д.м.н., профессор (3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика и 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия)

Т.В. Вавилова

Доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующая НИЛ врождённых и приобретённых пороков сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н., доцент (3.1.20. Кардиология)

О.Б. Иртюга

Подпись доктора медицинских наук, проф. Вавиловой Т.В. и кандидата медицинских наук, доц. Иртюга О.Б. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, д.м.н., профессор



А.О. Недошивин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2,

Телефон 8 812 702 37 30, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru