

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Карповой Нины Юрьевны 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

Современный инфекционный эндокардит (ИЭ) отличается меняющимся этиологическим и эпидемиологическим профилем, ассоциированными с увеличением сложных форм ИЭ, в особенности ИЭ с неустановленной этиологией при проведении микробиологических исследований, что определяет трудности подбора эффективной терапии и неблагоприятный прогноз. Выше сказанное делает актуальной модернизацию этиологической диагностики ИЭ с применением дополнительных методов, среди которых наиболее широкие возможности могут предоставить молекулярно-биологические исследования (полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование). Проведенные исследования продемонстрировали пользу внедрения ПЦР-исследования клапанов для этиологической диагностики, в том числе с рекомендацией к включению его в диагностические критерии Дюка, однако объем доказательной базы с определением преимуществ метода ПЦР небольшой, в особенности в отношении ПЦР-исследования крови, что ограничивает широкое повсеместное применение ПЦР-исследований.

Неизменно высокий уровень осложненного течения ИЭ, госпитальной летальности и неблагоприятного долгосрочного прогноза у пациентов с ИЭ остается сложной и нерешенной проблемой современного здравоохранения, в связи с чем, представляется актуальным поиск новых ранних предикторов осложненного течения заболевания. С учетом современной концепции патогенеза ИЭ, основанного на взаимодействии возбудителя с эндотелием,

тромбоцитами и иммунными клетками, существует предположение о потенциальной диагностической и прогностической роли расчетных индексов воспаления (нейтрофильно/лимфоцитарный индекс, тромбоцитарно/лимфоцитарный индекс, системный иммуновоспалительный индекс), нейтрофильных внеклеточных ловушек и макрофагов. Представленные индексы и маркеры мало или практически не изученных при ИЭ, однако могут обладать высокой клинико-диагностической ценностью.

Достоверность и новизна результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования, выполненного Котовой Е. О., определяется правильным, грамотно спланированным дизайном исследования, построенным с использованием современных лабораторных-инструментальных методов диагностики с корректным выбором статистических методов обработки полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые на большой российской популяции пациентов с ИЭ проведено сравнение результатов одномоментно выполненных микробиологического и ПЦР-исследований крови и тканей клапанов с отдельным анализом в зависимости от вида исследования. Впервые показана высокая диагностическая ценность комплексного подхода к этиологической диагностике с увеличением частоты определения достоверного возбудителя ИЭ на 35,5% и уточнением результатов ранее проведенных этиологических исследований микробиологическими методами на 41,9%. Впервые разработаны критерии диагностики истинного возбудителя ИЭ, оптимизирован алгоритм этиологической диагностики ИЭ, изучен комплекс параметров оценки клинической информативности микробиологических и ПЦР-исследований, позволивший выделить индивидуальные особенности наиболее эффективных методов этиологической диагностики.

Впервые на основе созданного автором крупного российского локального регистра пациентов с ИЭ выполнено длительное 10-летнее

наблюдение за пациентами с изучением структуры исходов заболевания и определением неблагоприятного профиля обследованных. Впервые оценены уровни расчетных индексов воспаления, нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с ИЭ и выявлены пороговые значения для определения риска эмболических событий, неконтролируемого течения инфекции, госпитальной и отдаленной летальности. Впервые в российской популяции оперированных пациентов с ИЭ проведено исследование морфофункциональных особенностей макрофагов в тканях резецированных клапанов, показавшее увеличение экспрессии провоспалительных маркеров (интерлейкин-1 β и интерлейкин-6).

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

Обоснованность результатов работы достигнута благодаря достаточной по объему выборке включенных пациентов, а также соответствием методологической части исследования поставленной цели и задачам, в материалах и методах изложена вся необходимая информация. Сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логичны, вытекают из системного анализа полученных данных и отвечают на поставленные задачи.

Ценность для науки и практики результатов работы

Ценность для науки диссертационного исследования Котовой Е. О. представляет изучение возможностей повышения эффективности этиологической диагностики выявлением особенностей микробиологического и молекулярно-биологического исследований, а также оценки прогноза у пациентов с ИЭ, в том числе с исследованием расчетных индексов воспаления, нейтрофильных внеклеточных ловушек и макрофагов.

Показано, что проведение комплексного алгоритма этиологической диагностики, основанного на микробиологическом и ПЦР-исследовании крови/тканей резецированных клапанов, позволяет повысить частоту определения достоверного возбудителя ИЭ в два раза. Продемонстрировано,

что ПЦР-исследование дает возможность не только выявлять традиционных возбудителей ИЭ при отрицательных результатах микробиологического исследования, но и определять редких труднокультивируемых патогенов, таких как *Bartonella sp.* и уточнять недостоверные результаты микробиологического исследования. Показано, что применение ПЦР-исследования позволяет у каждого третьего пациента вносить существенные коррективы в выбор эффективной АБТ.

Показана высокая частота осложнённого течения ИЭ как в краткосрочном периоде наблюдения, так и в долгосрочном. Продемонстрирована высокая диагностическая ценность расчетных индексов воспаления и нейтрофильных внеклеточных ловушек как предикторов неблагоприятного исхода с выявленными пороговых значений, позволяющих прогнозировать эмболические события, неконтролируемое течение инфекции, госпитальную и отдаленную летальность. Показано, что у оперированных пациентов с ИЭ имеется высокая экспрессия провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β и ИЛ-6 макрофагами в клапанах, при этом ИЛ-1 β обладает наибольшей диагностической значимостью для оценки воспаления у пациентов с ИЭ.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа оформлена традиционно, представлена на 334 страницах машинописного текста, наглядно проиллюстрирована 118 таблицами, 85 рисунками и 5 приложениями с демонстрацией клинических наблюдений. Работа написана хорошим литературным языком и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с результатами исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Введение представляет собой изложение актуальности, степени разработанности темы. В этом разделе автор определяет цель и задачи исследования, представляет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, а также отражает личный вклад, высокую степень достоверности и уровень внедрения результатов в практику.

Обзор литературы полностью раскрывает актуальность исследования, грамотно разделен на подглавы и отражает спектр нерешенных проблем по теме диссертации.

Во второй главе представлен общий дизайн исследования, а также продемонстрированы отдельные дизайны подисследований, грамотно определены критерии включения и исключения пациентов. Дана подробная характеристика всех обследованных, включенных в исследование. Автор подробно описала применяемые лабораторно-инструментальные методы диагностики, в том числе с тщательным описанием изучаемых методик, необходимых для реализации поставленных задач. В полном объеме в диссертации представлены методы статистической обработки полученных результатов.

Третья и четвертая главы посвящены результатам исследования и их анализу. Автор проанализировала результаты сравнения микробиологического и ПЦР-исследований в зависимости от вида биологического материала (кровь и/или ткани резецированных клапанов) и их сочетанного применения, провела интерпретацию значимости полученных результатов, что позволило разработать критерии диагностики. Диссертант представила обоснованный модифицированный алгоритм этиологической диагностики на основании полученных преимуществ ПЦР-исследования не только как дополнительного метода при ИЭ неуточненной этиологии, но и как метода-выбора и метода-контроля за микробиологическими исследованиями. Автором подробно произведен анализ значимости расчетных индексов воспаления и нейтрофильных внеклеточных ловушек, показана их прогностическая значимость в отношении краткосрочных и отдаленных неблагоприятных исходов. Диссертант выполнила отдельный анализ морфофункциональных особенностей макрофагов в тканях резецированных клапанов оперированных пациентов с ИЭ с оценкой их значения и связи с маркерами воспаления.

В главе обсуждения проведен сравнительный анализ собственных результатов с данными исследований других авторов. Диссертант даст аргументированное объяснение собственных результатов в контексте современных отечественных и зарубежных данных.

Заключением диссертации является формулировка основных выводов работы и представление практических рекомендаций.

Диссертационная работа Котовой Е. О. имеет очевидную практическую ценность.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Все основные задачи исследования, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и полностью отражают содержание диссертационной работы. Диссертация соответствует специальности 3.1.20. Кардиология.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени представлены и обсуждены на отечественных и международных конференциях, а также изложены в 49 печатных работах, из них 42 в изданиях, индексированных в международных базах данных Scopus/Wos и 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

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 по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научных проблем по ранней этиологической диагностике ИЭ путем

внедрения молекулярно-биологических исследований крови и тканей иссеченных клапанов сердца и улучшению оценки прогноза, в том числе с применением расчётных индексов воспаления, нейтрофильных внеклеточных ловушек и маркеров макрофагов, имеющих важное значение для практического здравоохранения.


По актуальности, научной новизне, проведенному объёму 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 Учёным 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:

Профессор кафедры факультетской терапии
им. акад. А. И. Нестерова лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Минздрава России, профессор, д.м.н.
(14.00.05 – Внутренние болезни)

Карпова Нина Юрьевна  «02» октября 2023 г.

Подпись Карповой Н. Ю. заверяю Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент

Демина Ольга Михайловна 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Телефон: +7 (495) 434-03-29, сайт: <http://www.rsmu.ru>, эл. почта: rsmu@rsmu.ru