

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.004
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 10 ноября 2022г., протокол №30

О присуждении Поваляеву Никите Михайловичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Нарушения системы гемостаза при инфекционном эндокардите и прогнозирование риска эмболических осложнений. Роль интегральных тестов оценки гемостаза, функциональной активности тромбоцитов и генетического исследования белков системы свертывания крови» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) в виде рукописи принята к защите 06.10.2022г., протокол № 27, диссертационным советом ПДС 0300.004 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.б.; приказ Ректора № 335 от 28 мая 2019 года).

Соискатель Поваляев Никита Михайлович 1994 года рождения, гражданин России, в 2017 году окончил с отличием Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова по специальности 31.05.01 «Лечебное дело».

С 2017 по 2019 гг. обучался в ординатуре по специальности «Терапия» на факультете фундаментальной медицины Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

С 22.09.2019 по 21.09.2022 обучался в очной аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему

научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, по которой подготовлена диссертация на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

В период подготовки диссертации являлся сотрудником (ассистентом) кафедры Внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института РУДН, где и работает по настоящее время. С апреля 2020 года работает врачом-терапевтом приёмного отделения ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ.

Диссертация выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева и кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН.

Официальные оппоненты:

– Демин Александр Аристархович, гражданин РФ, доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни), профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

– Тазина Серафима Яковлевна, гражданка РФ, доктор медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни), профессора кафедры терапии института

профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

– Чипигина Наталия Семёновна, гражданка РФ, кандидат медицинских наук (14.01.22 – Ревматология), доцента кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Все оппоненты дали положительные отзывы о диссертации.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ по теме диссертации, из них 3 работы в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных «Scopus / Web of Science», 1 в списке РУДН/ВАК. Общий объем публикаций 4 печатных листа. Авторский вклад 77 %.

Публикации:

1. Писарюк, А.С. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место анти тромботической терапии (систематический обзор) / А.С. Писарюк, В.А. Замарашкина, Н.М. Поваляев, Н.Б. Сафарова, Е.О. Котова, Ю.И. Бабухина Е.М. Кольцова, Ж.Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022 – Т. 18. – № 3. – С.320-331.

2. Koltsova, E.M. Hypercoagulation detected by routine and global laboratory hemostasis assays in patients with infective endocarditis / E.M. Koltsova, M.A. Sorokina, A.S. Pisaryuk, N.M. Povalyaev, A.A. Ignatova, D.M. Polokhov, E.O. Kotova, A.V. Balatskiy, F.I. Ataulakhanov, M.A. Panteleev, Z.D. Kobalava, A.N. Balandina // PLoS ONE. – 2021 – V. 16 – N. 12. – e0261429.

3. Povalyaev, N.M. Effect of antimicrobial therapy on the embolic events in patients with infective endocarditis / N.M. Povalyaev, E.O. Kotova, A.S. Pisaryuk, Y.L. Karaulova, Z.D. Kobalava // European Heart Journal. – 2021 – V.42 – N S1. – P.6123.

4. Kotova, E.O. Value of polymerase chain reaction in etiological diagnostic of infective endocarditis / E.O. Kotova, E.D. Domonova, A.S. Pisaryuk, N.M. Povalyaev, O.Y. Silveystrova, Y.L. Karaulova, A.Y. Moiseeva, Y. Timofeeva, Z.D. Kobalava // European Heart Journal - 2021 – V.42 – N S1. – P.6125.

5. Povalyaev, N.M. Effect of antimicrobial therapy on the embolic complications in patients with infective endocarditis / N.M. Povalyaev, E.O. Kotova, A.S. Pisaryuk, Y.L. Karaulova, Z.D. Kobalava // European Heart Journal - 2020 – V.22 – N S1. – P.6124.

6. Habib, G. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study / G. Habib, F.R. Lancellotti, B.E. Cosyns, R.O. Prendergast, G.B. Tornos, S. Matskeplishvili, Z.D. Kobalava, Y Karaulova, E. Kotova, A. Milto, A. Pisaryuk, M. Sorokina, N. Povalyaev // European Heart Journal. – 2019. – V. 40. – N. 39. – P.3222-3232.

7. Habib, G. Cohort profile The ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry / G. Habib, F.R. Lancellotti, B.E. Cosyns, R.O. Prendergast, G.B. Tornos, S. Matskeplishvili, Z.D. Kobalava, Y Karaulova, E. Kotova, A. Milto, A. Pisaryuk, M. Sorokina, N. Povalyaev // European Heart Journal. – 2019. – V. 5. – N. 2. – P.202-207.

8. Писарюк, А.С. Клинический случай острого миокардита у пациента после протезирования митрального клапана по поводу активного инфекционного эндокардита / А.С. Писарюк, М.А. Тетерина, Н.М. Поваляев, Н.Б. Сафарова, И.П. Тесаков, А.С. Чукалин, Е.О. Котова, Ю.Л. Караулова, В.В. Майсков, П.В. Кахкцян, И.А. Мерай, А.С. Мильто // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С.6-10.

9. Моисеев, В.С. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, А.С. Писарюк, А.С. Мильто, Е.О. Котова, Ю.Л. Караулова, П.В. Кахкцян, А.С. Чукалин, А.В. Балацкий, А.Ф. Сафарова, С.А. Рачина, И.А. Мерай, Н.М. Поваляев // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 12. – С.66-75.

10. Sorokina, M.A. Influence of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within genes encoding platelet glycoprotein receptors and blood-coagulation factors on embolic risk in patients with infective endocarditis / M.A. Sorokina, A.A. Andreev, N.M. Povalyaev, A.V. Balatskiy, A.S. Pisaryuk, J.L. Karaulova, E.O. Kotova, A.S. Milto // European Journal of Heart Failure. – 2018. – V. 20. – S. 1. – P.3143.

11. Sorokina, M.A. The coagulation state of patients with infective endocarditis / MA Sorokina, NM Povalyaev, AA Andreev, AS Pisaryuk, JulL Karaulova, EO Kotova, AN Balandina, DM Polokhov, MA Pantelev, IA Merai, AS Milto // European Journal of Heart Failure. – 2018. – V. 20. – S. 1. – P.3144.

Работа (1) представляет собой литературный обзор данных (в том числе из экспериментальных исследований) по изменениям в системе гемостаза у больных ИЭ. В работе (2) подробно описаны изменения, показанные методами тромбодинамики, проточной цитометрии тромбоцитов и тромбоэластографии, у пациентов с ИЭ. Публикации (3-4) – тезисы Европейского конгресса кардиологов 2021 года, в которых обсуждается роль различных антимикробных препаратов в профилактике эмболических событий и роль ПЦР диагностики при ИЭ. В работе (5) также исследовалась роль антимикробной терапии для профилактики эмболических событий на выборке больных по состоянию на 2020 год. Работа (6) выпущена по результатам большого международного регистрового исследования EURO-ENDO, в ней указаны основные исходы и этиологический профиль пациентов. Публикация (7) также выпущена по результатам работы вышеуказанного регистра, содержит вводные данные относительно этого исследования. Сложный клинический случай, включающий проблемы, возникающие при ведении больных с ИЭ, опубликован как статья (8). Результаты 7 лет ведения пациентов в клинической базе диссертационного исследования представлены в статье (9). В работе (10) отображены результаты генетического исследования полиморфизмов генов системы гемостаза и их связь с эмболическими событиями. Работа (11) включает в себя первоначальные результаты исследования тромбодинамики, тромбоэластографии и проточной цитометрии у первых набранных пациентов с ИЭ.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

– Пономарёвой Елены Юрьевны, гражданки РФ, кандидата медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни), доцента кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России;

– Кахкцяна Павла Вараздатовича, гражданина РФ, кандидата медицинских наук (14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия), старшего научного сотрудника

отделения реконструктивной хирургии клапанов института коронарной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России;

– Данилова Андрея Игоревича, гражданина РФ, кандидата медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), доцента кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России.

В отзывах отмечается актуальность проведенного исследования, его научная новизна и практическая значимость полученных результатов, отмечено что научная работа выполнена на достаточном методическом уровне и соответствует требованиям, предъявленным к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Обоснование выбора официальных оппонентов диссертационным советом:

Д.м.н., профессор Демин Александр Аристархович является крупным специалистом в области ревматологии и кардиологии. В частности, в сфере его научных интересов находится вопросы, связанные с инфекционным эндокардитом и генетическим исследованием белков системы гемостаза, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Сентякова, Т.Н. Коморбидность инфекционного эндокардита и эндокардита Либмана-Сакса у больных системной красной волчанкой / Т.Н. Сентякова, Демин А.А. // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17. – №3. – С.29.

2. Demin, A.A. Infective endocarditis drug users: the pulmonary onset and complications / A.A. Demin, V.P. Drobysheva // European heart journal. – 2018. V. 39. – №S1. – P. 4472.

3. Demin, A.A. Infective endocarditis evolution in one medical center study / A.A. Demin, V.P. Drobysheva // European heart journal. – 2018. V. 39. – №S1. – P. 722-723.

4. Дробышева, В.П. Гастроинтестинальный дебют острого стафилококкового эндокардита / В.П. Дробышева, А.А. Демин, М.Ф. Осипенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 160. – №12. – С. 80-86.

5. Сентякова, Т.Н. Тромбоз лёгочной артерии, ассоциированный с антифосфолипидным синдромом и системной красной волчанкой / Т.Н. Сентякова, А.А. Демин, Д.А. Углова // Сибирский медицинский вестник. – 2018. – №2. – С. 53-56.

Д.м.н., профессор Тазина Серафима Яковлевна является крупным специалистом в области внутренних болезней и кардиологии. В частности, в сфере её научных интересов находится вопросы, связанные с инфекционным эндокардитом и воспалительными заболеваниями сердца, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Федорова, Т.А. Особенности формирования сердечной недостаточности у пожилых больных с метаболическим синдромом / Т.А. Федорова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, С.Я. Тазина, М.К. Рыбакова // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26. – № 7-8. – С. 5–11.

2. Федорова, Т.А. Роль метаболического синдрома в ремоделировании миокарда и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Т.А. Федорова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, С.Я. Тазина, Н.А. Седова, М.К. Рыбакова // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 328–332.

3. Тазина, С.Я. Диагностическая и прогностическая роль маркёров воспаления и сосудистого эндотелиального фактора роста при инфекционном эндокардите / С.Я. Тазина, Т.А. Федорова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, В.И. Бурцев // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 39. – № 2. – С. 118–122.

4. Фёдорова, Т.А. Роль воспаления в развитии изменений миокарда и прогрессировании сердечной недостаточности у больных инфекционным эндокардитом / Т.А. Фёдорова, С.Я. Тазина, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, А.В. Мамонов, Т.И. Сотникова, Н.В. Лощиц, // Клиническая геронтология. – 2017. – Т. 25. – № 3-4. – С. 15–24.

К.м.н., доцент Чипигина Наталия Семёновна является крупным специалистом в области внутренних болезней и кардиологии. Особым интересом являются вопросы гемостаза и тромбозов у больных инфекционным

эндокардитом, что является принципиальным направлением в диссертационном исследовании соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики / Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, М.В. Белова, Н.П. Савилов, // Клиницист. – 2020. – Т. 14. – № 1–2. – С. 82–90.

2. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями / Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, Н.А. Кашенцева, В. Мориц // Клиницист. – 2021. – Т. 15. – № 1–4. – С. 20–30.

3. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит и злокачественные новообразования: факты и гипотезы / Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, В.А. Барсегян, В.Т. Тимофеев // Клиницист. – 2018. – Т. 12. – №1. – С. 17-24.

4. Чипигина, Н.С. Первичный инфекционный эндокардит с изолированным поражением клапана лёгочной артерии, не связанный с наркоманией / Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, М.М. Тулинов, Е.В. Головкин, Л.М. Голоухова, В.С. Корниенко, А.Ю. Костин, В.А. Барсегян // Клиницист. – 2019. – Т. 13. – №1-2. – С. 65-71.

5. Chipigina, N.S. Infectious endocarditis in the elderly – comparative study of clinical features, course and outcomes / N.S. Chipigina, N.Yu. Karpova, D.A. Anichkov, T.B. Kondratieva // Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2020. – V. 16. – №2. – P. 166-174.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработана научная концепция, позволяющая выделить различные фенотипы нарушений гемостаза при инфекционном эндокардите, как клинические (эмболический синдром, геморрагический синдром, без нарушений гемостаза), так и лабораторные (гипокоагуляция, гиперкоагуляция, разнонаправленные нарушения гемостаза, отсутствие нарушений гемостаза);

– доказана одинаково средняя диагностическая точность французского и итальянского калькуляторов эмболического риска на популяции больных, госпитализированных с ИЭ, в скорпомощной стационар г. Москвы;

– апробирована новая методика, позволившая выявить ранее не исследованные закономерности течения процесса тромбообразования у пациентов ИЭ, а именно выявленная склонность к гиперкоагуляции и преактивации тромбоцитов, что было выявлено методами тромбодинамики, оценки функциональной активности тромбоцитов с помощью проточной цитометрии;

– предложена научная идея, утверждающая, что в генезе развития эмболических событий при ИЭ большее значение имеют приобретенные факторы, (особенности течения заболевания, перенесенные осложнения, анамнестические данные), чем врождённые особенности системы гемостаза.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– доказана высокая частота различных нарушений гемостаза, как эмболических, так и геморрагических событий, также отмечено множество лабораторных изменений гемостаза по типу гипер- и гипокоагуляции и отсутствие значимой взаимосвязи между лабораторными и клиническими проявлениями нарушений гемостаза, что вносит большой вклад в расширение представлений об изменениях в системе свёртывания крови у больных инфекционным эндокардитом;

– изложены факторы риска развития эмболических осложнений после начала антибиотикотерапии, которыми явились эмболические события при поступлении, ОНМК/ТИА в анамнезе, размер вегетации более 13 мм, что соответствует современным данным рекомендациям и публикациям, посвященным оценке эмболического риска, данные факторы риска упоминались по отдельности, однако исследований, показавших значения данных факторов риска в указанном сочетании не было, что позволяет взглянуть на проблему прогнозирования риска эмболических событий при ИЭ под другим углом;

– применительно к проблематике диссертации эффективно использованы методы тромбодинамики, оценки функциональной активности тромбоцитов с помощью проточной цитометрии, тромбозластограммы, которыми была показана тенденция к гиперкоагуляции, и к преактивации тромбоцитов, что является

поводом для изучения тестов на более широкой популяции пациентов с ИЭ;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– на основании данных о распространённости нарушений гемостаза при инфекционном эндокардите могут быть определены категории пациентов неблагоприятного риска, требующих наблюдения «Командой эндокардита»;

– полученные независимые предикторы развития эмболических событий у пациентов ИЭ позволят выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом, и высоким риском осложнённого течения и своевременно направить таких пациентов на хирургическое лечение;

– показана одинаковая эффективность французского и итальянского калькуляторов эмболического риска, что позволяет применять их в повседневной практике у больных ИЭ, однако, результаты расчёта риска следует интерпретировать с осторожностью, учитывая среднюю диагностическую точность указанных калькуляторов;

– определена низкая значимость генетического исследования по 7 полиморфизмам (rs1126643, rs5918, rs6065, rs1613662, rs1799963, rs6025, rs5985) 7 генов белков свертывающей системы крови (ITG α 2, ITG β 3, GPIb α , GPVI, FII, FV, FXIII) для оценки риска развития эмболических событий у пациентов с ИЭ, что не позволяет вводить это исследование в повседневную практику, что в свою очередь может сохранить ресурсы здравоохранения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– теория построена на известных, проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по теме диссертации;

– идея базируется на анализе большого количества материала (изучено более 250 пациентов, госпитализированных с инфекционным эндокардитом);

– использовано сравнение результатов исследования автора с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

– установлено качественное и количественное совпадение концепции автора, сформулированной на основании полученных результатов, с общей тенденцией, прослеживаемой в основных работах, опубликованных по теме диссертации в мировой литературе;

– использованы современные методы исследования и статистической обработки материала.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов диссертационной работы. Автором самостоятельно проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме, выбраны оптимальные диагностические методики, разработан план, определены цель и задачи исследования. Автор принимал непосредственное участие в наборе материала исследования. Стоит отметить, что соискатель самостоятельно выполнял лабораторные исследования (тромбодинамика), а также принимал непосредственное участие в транспортировке и логистике образцов в лаборатории организаций, помогавших в выполнении диссертационного исследования. Автором проведена работа с историями болезни, собрана первичная документация, заполнена электронная база данных, проведена систематизация, анализ и статистическая обработка полученных данных, подготовлены к публикации материалы по теме диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Диссертационный совет пришел к выводу, что диссертация Поваляева Никиты Михайловича представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая содержит новое решение актуальной научной задачи по установлению клинико-лабораторно-инструментальных особенностей, описывающих нарушения в системе гемостаза и определяющих риск развития эмболических событий у пациентов с инфекционным эндокардитом, что имеет важное значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Поваляева Никиты Михайловича соответствует критериям п. 2.2. II раздела Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного

ученым советом РУДН 23.09.2019г., протокол № 12.

Заключение диссертационного совета подготовлено д.м.н. Карауловой Ю.Л., д.м.н. Карнаушкиной М.А., д.м.н. Лысенко (Козловской) Л.В.

На заседании от 10.11.2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Поваляеву Никите Михайловичу ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председательствующий на заседании:

заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Виллевалде С.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.м.н., доцент



Шаваров А.А.

Дата заседания: 10 ноября 2022 года