

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Лифшиц Галины Израилевны на диссертационную работу Бахаревой Юлии Сергеевны на тему «Неинфекционный и инфекционный эндокардиты: сравнение клинико-гемостазиологических характеристик и полиморфизмов генов-кандидатов» по специальности 3.1.18 Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования. Вопросы этиологии и патогенеза неинфекционного и инфекционного эндокардитов сложны и окончательно не выяснены. Неинфекционный эндокардит (небактериальный тромбоэндокардит) - заболевание, сопровождающееся формированием стерильных тромбоцитарных и фибриновых тромбов на клапанах сердца и прилежащем эндокарде в ответ на повреждающее действие, в том числе циркулирующими иммунными комплексами, в исходе васкулопатии или гиперкоагуляции. Дифференциальная диагностика с инфекционным эндокардитом, сопровождающимся положительной гемокультурой, нередко бывает затруднительной, хотя и имеет первостепенное значение, так как антикоагулянтная терапия, назначаемая при неинфекционном эндокардите, противопоказана при эндокардите инфекционной этиологии.

Основа генетической восприимчивости к эндокардитам также остаётся малоизученной и сложной проблемой. Основные методы, применяемые в поиске генетических маркеров эндокардитов – полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Таким образом, в развитии различных клинических вариантов тромбоэмболических осложнений при эндокардитах важную роль играет гетерогенный характер молекулярных механизмов. Данная проблематика активно разрабатывается зарубежными учеными, в России такие исследования единичны и представлены, главным образом, описанием отдельных клинических случаев. При анализе публикаций не обнаружено сведений об одновременном изучении пациентов с неинфекционными и инфекционными эндокардитами с проведением анализа ассоциаций между клинико-гемостазиологическими особенностями и полиморфизмами генов и с возникновением тромбоэмболических осложнений, что

обуславливает актуальность диссертационного исследования Бахаревой Юлии Сергеевны.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Анализируя результаты диссертационного исследования Бахаревой Ю.С., следует подчеркнуть высокую степень научной новизны и выводов проведенного исследования.

Впервые в отечественном исследовании «случай-контроль» дана сравнительная клинико-гемостазиологическая характеристика эндокардитов неинфекционной и инфекционной природы. Продемонстрированы основные отличительные характеристики при визуализации по данным эхокардиографии: поражение клапанов сердца варьировало от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов) до тяжелых пороков (стеноз или недостаточность); формирование порока сердца при неинфекционном генезе эндокардита не характерно и является редкостью по сравнению с группой инфекционного эндокардита. К настоящему времени в научных трудах приводилась преимущественно клинико-гемостазиологическая характеристика инфекционного эндокардита.

Ю.С. Бахаревой показано, что при эндокардитах неинфекционного и инфекционного генеза у пациентов г.Новосибирска развиваются сложные нарушения системы гемостаза: при неинфекционном генезе эндокардита они соответствуют проявлениям первичного и вторичного антифосфолипидного синдрома, а при инфекционном эндокардите - бактериальному воспалению с гиперкоагуляцией и гиперагрегацией. Впервые определена частота вариантов тромбоземболических осложнений для эндокардитов неинфекционного и инфекционного генеза; так, риск развития острого нарушения мозгового кровообращения в 3 раза выше в группе неинфекционного эндокардита, что ассоциировано с «гипермобильностью» вегетаций.

Впервые на отечественном уровне выполнена оценка суммарной активности в сыворотке крови ММП-2, -7 как маркера воспалительного процесса при эндокардитах неинфекционного и инфекционного генеза. Впервые определены различные варианты ассоциаций полиморфизмов генов-кандидатов с развитием

эндокардитов неинфекционного и инфекционного генеза, а также с развитием тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, новизна результатов, основных положений и выводов, сформулированных в диссертации Бахаревой Ю.С., сомнений не вызывает.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Результаты настоящей работы позволили получить сведения об ассоциации целого ряда полиморфизмов генов с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной природы у жителей г. Новосибирска. Выполненное исследование Бахаревой Ю.С. показывает необходимость дальнейшего изучения эндокардитов с исследованием и оценкой параметров системы гемостаза, панели полиморфных вариантов генов на популяционном уровне для уточнения причинно-следственных взаимоотношений между различными модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска развития вегетаций на клапанном аппарате сердца инфекционного и неинфекционного генеза.

Автором продемонстрирована целесообразность расширения программ обследования пациентов с эндокардитами не только протоколом исследования общеклинических, бактериологических, острофазных показателей, параметров системы гемостаза, но и определение суммарной активности матриксных металлопротеиназ и включение определенной генетической панели полиморфизмов генов-кандидатов.

Накопление такого рода информации является необходимым этапом на пути разработки стратегии первичной профилактики эндокардитов. Результаты исследования полиморфизмов генов-кандидатов позволяют рассматривать носительство определённых генотипов изученных полиморфизмов как дополнительный фактор риска развития эндокардитов. Таким образом, полученные автором данные, по значимости для науки и практики, заслуживают положительной оценки.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность результатов, научных положений и рекомендаций, выдвинутых автором, основывается на согласованности всех этапов диссертационного исследования.

Дизайн исследования, этапы и методы исследования спланированы адекватно поставленным цели и задачам, отвечают необходимым требованиям научно-квалификационных работ. Достоверность результатов настоящей работы основана на использовании современных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследования в обследованных группах пациентов, применении общепринятых статистических методов анализа.

В исследование были включены достаточно большие группы обследуемых: 175 пациентов с эндокардитами, 225 человек в группе сравнения для генетического анализа, 50 условно здоровых лиц для сравнения суммарной активности ММП-2, -7. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ - филиала ИЦиГ СО РАН.

Представляемые к защите установленные закономерности являются подлинными и оригинальными, получены автором лично. Отмечается достаточное количество наблюдений - 84 пациента с неинфекционным эндокардитом. Адекватные методы статистического анализа позволили автору сделать аргументированные и правильно сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации, четко соответствующие цели и задачам исследования. Современная корректная статистическая обработка данных позволяет говорить об обоснованности и достоверности полученных результатов. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, изложены последовательно, логично, вытекают из полученных результатов. Все это позволяет заключить об обоснованности всех основных положений диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования. Результаты диссертационного исследования Бахаревой Ю.С. показали, что у пациентов с эндокардитами целесообразно проводить более детальный анализ генеза вальвулита с тромботическими наложениями. Изучение активности ММП и их ингибиторов открывает перспективу разработки новых методов диагностики и лечения эндокардитов. Повышение активности ММП-2, -7 и корреляция с острофазными показателями свидетельствуют об активации системного воспалительного ответа при эндокардиальном поражении любого генеза, поэтому рекомендуется проводить оценку суммарной активности ММП-2, -7, которая в свою очередь, может

применяться как маркер для диагностики поражения и активности патологического процесса. Целесообразно проводить генотипирование некоторых полиморфизмов генов у пациентов группы риска развития эндокардитов. Как и для любого другого мультифакторного заболевания, существует разница во вкладе исследуемых полиморфизмов генов для разных возрастных, половых, этнических групп.

Целесообразным является использование полученных данных в дальнейшей научной деятельности и практической работе лечебно-профилактических учреждений здравоохранения, в учебном процессе медицинских ВУЗов. Таким образом, результаты диссертационного исследования Бахаревой Ю.С., несомненно, обладают научной новизной, актуальностью и потенциалом внедрения, как в практическое здравоохранение, так и в программы обучения студентов медицинских учреждений, а также в дополнительные программы профессиональной переподготовки врачей всех заинтересованных специальностей (кардиологи, терапевты, врачи общей практики, гемостазиологи, ревматологи).

Содержание диссертации и ее завершенность в целом. Представленная диссертационная работа изложена на 193 страницах машинописного текста и содержит классические разделы: введение, обзор литературы, глава с описанием материалов и методов исследования, глава результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. В диссертации содержатся 25 таблиц и 20 рисунков; список литературы представлен 256 источниками, из них 49 отечественных и 207 англоязычных.

Во введении изложена актуальность исследования, четко сформулированы цель и задачи, представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также о личный вклад автора. Обзор литературы изложен на 36 страницах и отражает взгляд соискателя на современное состояние проблемы. Представлен глубокий анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертационного исследования с акцентом на дифференциальной диагностике эндокардитов неинфекционного и инфекционного генеза.

Вторая глава отражает не только клиническую характеристику пациентов, дизайн исследования, но и материалы и методы исследования. Выбор методов

исследования соответствует решению поставленных задач.

Третья глава состоит из подразделов, посвященных исследованию по каждому из направлений работы, и включает в себя результаты и обсуждение собственных исследований, описание клинических случаев, в которых отражены особенности течения эндокардитов у пациентов терапевтического профиля. Автор последовательно описывает полученные в процессе работы данные, приводит их сравнительный анализ в обеих группах с помощью таблиц и рисунков, делает обоснованные заключения.

В обсуждении результатов автор в сравнительном аспекте анализирует собственные данные по эндокардитам различного генеза. Заключение содержит основные итоги проведенного исследования. Завершают диссертацию выводы, основанные на результатах анализа полученных в ходе исследовательской работы данных, все они отражают полное решение задач, поставленных перед исследованием.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати. Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, российских и региональных конференциях. Автор имеет достаточное количество печатных работ, которые в полной мере освещают основные положения диссертации (7 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, из них две статьи, индексируемые в «Scopus»). Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности. Автореферат отражает основные положения работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В порядке дискуссии хочется обсудить следующие вопросы:

1. Чем обусловлен выбор данных 18ти полиморфизмов генов-кандидатов?
2. Чем обусловлена достоверно высокая частота тромбоэмболических осложнений, в частности ОНМК, именно при неинфекционном эндокардите
3. Почему АФС вынесен отдельно от других тромбофилических состояний?

Заключение

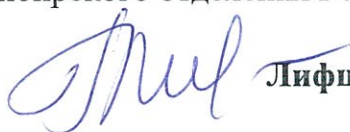
Диссертационная работа Бахаревой Юлии Сергеевны «Неинфекционный и инфекционный эндокардиты: сравнение клиничко-гемостазиологических характеристик и полиморфизмов генов-кандидатов», представленная к защите на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, является законченным научным трудом, в которой имеется новое решение важной научной задачи – анализ клинико-гемостазиологических характеристик эндокардитов и полиморфизмов генов-кандидатов, что имеет важное теоретическое и практическое значение для внутренних болезней, а также для профилактической медицины и кардиологии.

Представленное диссертационное исследование соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и ее автор Бахарева Юлия Сергеевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

(14.00.06 – Кардиология)



Лифшиц Галина Израилевна

Подпись Г.И. Лифшиц заверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, кандидат химических наук



Пестряков Павел Ефимович

«28» февраля 2022г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук

630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. +7(383) 363-51-50.
niboch@niboch.nsc.ru; <http://www.niboch.nsc.ru/>