

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора Моровой Наталии Александровны 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

Проблема инфекционного эндокардита не утрачивает своей актуальности. Для успешного лечения больных с этим заболеванием чрезвычайно важна ранняя диагностика. Однако, в ряде случаев, особенно при низкой степени активности и отрицательной гемокультуре, возникает необходимость дифференциального диагноза между инфекционным эндокардитом и вегетациями неинфекционной природы. Перечень состояний, имитирующих наличие инфекционного эндокардита или, наоборот, маскирующих его наличие, достаточно велик, а дифференциальный диагноз в большинстве случаев очень сложен. Дифференциальный диагноз инфекционного эндокардита и тромбэндокардита вследствие сходства эхокардиографической картины в некоторых случаях провести невозможно. Часто врач идет по пути назначения массивной антибактериальной терапии и только по результатам лечения (их отсутствия) делает вывод о неверности диагноза. Не лишним будет заметить, что отсутствие адекватной терапии при тромбэндокардите, будь он проявлением паранеопластического процесса при злокачественном новообразовании или генетической тромбофилии, также чревато грозными осложнениями и упущенными шансами для больного. С этой точки зрения, выработка дополнительных критериев, позволяющих различить инфекционный и тромбэндокардит, безусловно значима с научной и с практической точки зрения.

Стратификация риска развития эндокардитов вызывает определенные

трудности в связи с достаточно сложной системой диагностики не только самих вегетаций на сердечных клапанах и подклапанных структурах, но и сопутствующих тромбофилических состояний, которые могут быть генетическими или приобретенными. Во многих случаях генетические тромбофилии реализуют себя при появлении дополнительных протромботических факторов риска. Соответственно, более информативным методом диагностики генетических состояний, приводящих к гиперкоагуляции, является анализ генетических маркеров. Их обнаружение позволяет с большей долей вероятности диагностировать тромбэндокардит. Обнаружение таких полиморфизмов позволило бы склониться именно к этому диагнозу.

С другой стороны, до конца не понятна природа развития *первичного* инфекционного эндокардита. Возможно, морфологическим фоном для его развития является развитие тромбэндокардита. Если рассматривать проблему под этим углом, то вопросы взаимоотношения инфекционного и тромбэндокардита выглядят еще более сложными.

Вышеизложенное указывает на актуальность проблемы, которой посвящена рецензируемая диссертационная работа.

Работа Бахаревой Юлии Сергеевны посвящена изучению наиболее значимых провоспалительных маркеров (матриксные металлопротеиназы, острофазные белки), нарушений системы гемостаза и некоторых полиморфизмов генов-кандидатов у пациентов с эндокардитами неинфекционной и инфекционной этиологии.

Научная новизна исследований и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна исследования Бахаревой Юлии Сергеевны сомнений не вызывает.

Впервые при эндокардитах неинфекционного и инфекционного генеза продемонстрирована диагностическая значимость повышения суммарной

активности металлопротеиназ ММП-2 и ММП -7 в сыворотке крови, показана его связь с острофазовыми показателями.

Показано, что при эндокардитах обоих видов повышена протромботическая готовность крови, хотя характер этих изменений различен при инфекционном и неинфекционном эндокардитах.

Впервые выявлено повышение частоты носительства генотипа АА полиморфизма rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP-9* в группе пациентов с эндокардитами (40 %) по сравнению с контрольной группой (22 %). Также в ходе исследования показано, что с неинфекционным эндокардитом ассоциированы полиморфизмы: rs6025 (1691 G>A) гена *F5*, rs1805087 (2756 A>G) гена *MTR*, 4a/4b гена *NOS3*, rs1800795 гена *IL6*, а с инфекционным эндокардитом ассоциированы полиморфизмы: rs1126643 (807 C>T) гена *ITGA2*, rs1805087 (2756 A>G) гена *MTR* и rs11697325 (-8202 A/G) гена *MMP9* и rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22*, 4a/4b гена *NOS3*.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений и выводов диссертационного исследования не вызывает сомнений. Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью и задачами диссертации. Дизайн работы представляется корректным. В исследование включено 400 пациентов: 175 больных эндокардитами и 225 человек - группа сравнения, что достаточно для решения поставленных задач.

Методы исследования современные, адекватны поставленным задачам. Автором использованы современных лабораторные тесты и генетические исследования. Выбор и набор методов позволяет ответить на поставленные задачи. В ходе молекулярно-генетической части исследования применены такие специальные методы, как фенол-хлороформная экстракция ДНК, ПЦР в режиме реального времени, ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин

рестрикционных фрагментов.

Полученные результаты объективны, вытекают из проведенного исследования. Выводы логичны, основаны на результатах, полученных в ходе работы.

Адекватные методы статистического анализа позволили автору получить аргументированные и грамотно сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации.

По материалам диссертации опубликовано 18 работ, из них 7 статей в журналах, рекомендованных для публикации материалов кандидатских диссертаций Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них две статьи опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования («Scopus»). Положения, выносимые на защиту, характеризуются несомненной научной новизной и базируются на полученных результатах. Выводы диссертации в полной мере отражают результаты исследования.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоял в получении новых научных результатов данного исследования: в сборе первичного материала, включая набор пациентов, клинический осмотр, опрос, подготовку биологического материала к дальнейшему генетическому исследованию, исследование суммарной активности матриксных металлопротеиназ (под контролем сотрудников биохимической лаборатории), а также создание базы данных, статистический анализ, обобщение и научная интерпретация результатов исследования. В соавторстве написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных для публикации материалов кандидатских диссертаций ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в которых отражены полученные результаты.

Оценка содержания и завершенности диссертационного

исследования

Исследовательская работа Бахаревой Ю.С. является законченным научным трудом. Диссертационная работа изложена на 193 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, представления материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Результаты сведены в 25 таблиц. Работа иллюстрирована 20 рисунками, представлен список иллюстративного материала. Список литературы включает 256 источников, из них - 49 отечественных и 207 зарубежных. Хочется отметить глубокую научную проработку темы и качественное представление литературных данных, что позволяет получить наиболее полное представление о состоянии изучаемой научной проблемы.

Во введении автор акцентирует внимание на актуальности исследования, обосновывая выбор темы, обращает внимание на рост числа генетических тромбофилий как причины формирования вегетаций на сердечных клапанах. Цель сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели, в полной мере решены по мере выполнения диссертационного исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Обзор литературы изложен на 36 страницах и отражает современные подходы к дифференциальной диагностике и сравнительной характеристике эндокардитов неинфекционного и инфекционного генеза, также посвящен исследованию матриксных металлопротеиназ как факторов, приводящих к изменению соединительной ткани; характеризует ассоциативные связи нарушения системы гемостаза с развитием тромбоэмболических осложнений и описывает полиморфизмы генов-кандидатов, ответственных за регуляцию вышеизложенных факторов. Объем и анализ актуальной литературы позволяет в полной мере оценить современное состояние проблемы и понять суть данной

исследовательской работы.

Вторая глава включает клиническую характеристику пациентов, описание методов исследования.

Третья глава включает в себя результаты и обсуждение собственных исследований, также в ней представлено описание клинических случаев, в которых отражены особенности течения эндокардитов неинфекционного и инфекционного генеза, а также трудности диагностики в реальной практике врача-терапевта. Подтверждено, что формирование порока сердца при неинфекционном эндокардите встречается реже, по сравнению с группой инфекционного эндокардита (20,7% vs 54,3%).

Хочется отметить, что перед нами – серьезное научное исследование, приоткрывающее дверь к пониманию природы тромботического и инфекционного эндокардита.

Несомненно, вносит большой вклад в понимание процессов, происходящих в клапане при эндокардитах, и представляет несомненный научный интерес повышение активности ММП-2,-7.

Интересны полученные данные о том, что при различных видах эндокардитов различны сдвиги в системе гемостаза.

Важно отметить ценность обнаружения влияния полиморфизмов гена MTR на развитие эндокардита *любой* этиологии, что подчеркивает важность тромбообразования в происхождении вегетаций различной природы, в том числе при инфекционном эндокардите.

Автор, несомненно, обогатила науку, показав, что не только в развитии тромбэндокардита, но и в развитии инфекционного эндокардита играют роль генетические полиморфизмы генов, ответственных за формирование протромботической готовности. Это может быть одним из объяснений, почему при прочих равных условиях инфекционный эндокардит развивается не у всех. Особенно это касается именно первичного инфекционного эндокардита.

Возможно у предрасположенных лиц на интактных клапанах сердца формируются тромбы – стерильные вегетации с последующим их инфицированием.

Практическая значимость

На сегодняшний день вопрос диагностики предрасположенности к воспалительным изменениям клапанного аппарата сердца и профилактики поражения эндокарда остается достаточно актуальным и требует дальнейшего изучения, что обусловлено высокой социальной и экономической значимостью проблемы.

Результаты настоящей работы позволили получить сведения об ассоциации целого ряда полиморфизмов генов с развитием эндокардитов неинфекционной и инфекционной природы у жителей г. Новосибирска. Выполненная научная работа показывает необходимость изучения эндокардитов с исследованием и оценкой не только параметров системы гемостаза, но и панели полиморфных вариантов генов.

При анализе диссертации возникли вопросы и ряд замечаний, которые бы хотелось обсудить в рамках дискуссии:

Вопросы.

1. Почему для изучения выбраны именно MMP-2 и MMP-9.

2. Автор предлагает проводить генотипирование с целью обнаружения полиморфизмов генов, характерных для инфекционного эндокардита или тромбэндокардита. Можно ли с помощью обнаружения тех или иных генетических полиморфизмов решать вопросы дифференциального диагноза (инфекционный или тромбэндокардит?) и обнаружение полиморфизмов расценивать как один из критериев диагностики тромбэндокардита. В этом случае можно ли оценить его чувствительность и специфичность? В какой степени повысит возможности дифференциального диагноза обнаружение диагностических полиморфизмов?

Замечания.

1. Вывод 1 включает в себя три положения.

Первая его часть является поводом для дискуссии. «Для пациентов с неинфекционным эндокардитом характерно поражение митрального (87,7% случаев) и аортального (50,6%) клапанов, для инфекционного – формирование вегетаций на трикуспидальном клапане (66%), $p = 0,03$ ». Хотя повсеместно в связи с распространенностью инвазивной наркомании выросло число больных с инфекционным эндокардитом трикуспидального клапана, все-таки пока в структуре доминирует вторичный инфекционный эндокардит, который возникает в большинстве случаев в левом сердце. Очевидно, что полученные автором данные связаны с особенностями группы. Это может быть связано с особенностями маршрутизации, своевременным переводом больных с тяжелыми пороками к кардиохирургам вследствие чего они не попали в группу обследования или другими причинами, имеющими отношение к организации помощи этим больным. В другом стационаре и в другой группе соотношение было бы другим. Например, в кардиохирургическом стационаре у больных, имеющих показания к операции, несомненно, преобладали бы больные с пороками аортального и митрального клапана, которые, априори, протекают более драматично, чем недостаточность трикуспидального клапана и быстрее становятся поводом для решения в пользу операции и перевода на кардиохирургическую койку. Поэтому в данной части вывода следовало бы указать «в нашей группе». В результате вывод не мог бы претендовать на глобальность, но выглядел бы объективнее.

2. В третьей части этого же вывода сказано, что «Показатели гемостаза при неинфекционном эндокардите соответствуют проявлениям АФС». Было бы правильнее не упоминать в данном контексте АФС, поскольку критериально речь об АФС не идет, а идет обсуждение только показателей гемостаза. Однако это чисто вопрос употребления терминов, не влияющий на суть положения. С

научной точки зрения сведения о том, что при различных видах эндокардитов сдвиги в системе гемостаза различны, безусловно, интересны, хотя и ожидаемы.

3. Анализируя структуру эмболических осложнений (вывод 2, положение 2) автор связывает локализацию эмболий со свойствами эндокардита – инфекционный и неинфекционный, тогда как характер эмболий определяется исключительно локализацией источника, в данном случае – пораженного клапана. Трудно ожидать эмболий в большой круг кровообращения при эндокардите правого сердца! Так как в группе, сформированной для обследования, среди больных с ИЭ преобладали лица с ИЭ трикуспидального клапана, то и эмболий в головной мозг в этой группе было мало.

Может быть предметом для обсуждения этиология инфаркта миокарда при неинфекционном эндокардите. Так как эта группа состояла из больных с тромбофилиями, в том числе – с антифосфолипидным синдромом, вероятно, в ряде случаев инфаркт миокарда был следствием эмболии, а в других – проявлением атеротромбоза.

Высказанные замечания и вопросы не являются критическими, носят дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бахаревой Юлии Сергеевны «Неинфекционный и инфекционный эндокардиты: сравнение клинико-гемостазиологических характеристик и полиморфизмов генов-кандидатов» по специальности 3.1.18 Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой имеется новое решение важной научной задачи – анализ клинико-биохимических и гемостазиологических особенностей неинфекционного и инфекционного эндокардитов, их ассоциации с полиморфизмами ряда генов-кандидатов.

Представленная диссертация по своей актуальности, объему

