

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Потешкиной Наталии Георгиевны на диссертацию Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны на тему «Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05. при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационной работы Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны может быть подкреплена рядом аргументов:

- Распространенность гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в популяции Западной Европы и США 0,2% (Georgios Efthimiadis et al., 2021) или, по данным других авторов, 1:500 человек (Kim Subasic, 2013). Однако, при использовании для диагностики МРТ, КТ, генетического тестирования и, особенно, скрининга для родственников первой линии родства распространенность ГКМП соответствует 0,6% (1:167) (Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2020).
- Если обратиться к мировой статистике: ежегодная смертность от сердечно-сосудистых причин у взрослых пациентов с синдромом ГКМП может достигать от 1 до 6% в год. Неблагоприятные исходы заболевания ассоциированы с нарушениями ритма сердца, внезапной сердечной смертью и

хронической сердечной недостаточностью. Число случаев с установленным диагнозом меньше реального количества болеющих людей и, нередко, диагноз ГКМП устанавливается посмертно (Maron B.J. et al., 2012; Elliot P.M. et al. 2014).

Отдельно хотелось бы отметить, что настоящее время – время интенсивного занятия спортом. При этом, статистика такова: 50% случаев внезапной смерти у молодых спортсменов связано с ГКМП. Даже при легком клиническом течении ГКМП, в 70% обструкция выносящего тракта ЛЖ (известный фактор риска внезапной сердечной смерти) наблюдалась при тесте с физической нагрузкой (Antonio Pelliccia, 2012; Jörg Lauschke, 2009).

- В 2018 году Минздравом России во исполнение Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в рамках приоритетной задачи разработан национальный проект «Здравоохранение». Необходимо подчеркнуть, что целями данного проекта являются снижение смертности населения от ССЗ и снижение смертности у лиц трудоспособного! возраста (Национальный проект «Здравоохранение». Минздрав РФ, 2018).

Пациенты с ГКМП как раз и относятся к категории лиц трудоспособного возраста (средний возраст пациентов с ГКМП, включенных в данное исследование, еще раз это подтвердил). К сожалению, именно пациенты с ГКМП не учтены в национальном проекте «Здравоохранение», что, на мой взгляд, связано с недостаточной осведомленностью врачей об орфанных заболеваниях.

Необъяснимая гипертрофия миокарда левого желудочка и патологическое ремоделирование, в том числе в рамках ГКМП, в том числе у лиц трудоспособного возраста является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти (Elliot P.M. et al. 2014). Пациенты с такой кардиальной патологией не должны оставаться вне поля пристального внимания специалистов.

В связи с этим, научная работа Фатимы Магомедрасуловны, в части объекта исследования - пациенты с ГКМП, в большинстве своем трудоспособного возраста и, априори, имеющие достаточно высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов - абсолютно вписывается в концепцию национальных целей и стратегических задач на современном этапе.

- Важно отметить, что в Российской Федерации нет единого регистра пациентов, страдающих ГКМП и, следовательно, в России отсутствуют эпидемиологические данные по заболеваемости и смертности пациентов, страдающих ГКМП, равно как и недостаточно исследований по моделям стратификации риска развития неблагоприятного течения и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ГКМП.

Следует подчеркнуть - именно моделей (во множественном числе), так как их может быть несколько. Модели могут включать разные факторы для стратификации риска неблагоприятных событий, такие как морфологический вариант ГКМП, наличие и выраженность обструкции выносящего тракта ЛЖ, выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, клинические признаки хронической сердечной недостаточности, наличие нарушений ритма сердца, в том числе жизнеугрожающих, анамнез внезапной сердечной смерти у родственников первой линии родства и т.д. Безусловно, поиск особенностей и ассоциаций, связанных с риском развития нежелательных событий у пациентов с ГКМП будет всегда актуален.

В контексте этих аргументов в работе Фатимы Магомедрасуловны прослеживается взаимосвязь фундаментального и прикладного характера исследования. С одной стороны, гипотеза Автора по оценке роли системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных ГКМП направлена на изучение разнообразных патофизиологических механизмов, а именно дисфункции эндотелия, миокардиального фиброза и микроваскулярной дисфункции.

С другой стороны, проведен поиск маркёров/предикторов/критериев стратификации риска неблагоприятных исходов у этой категории пациентов, что имеет существенное значение для реальной клинической практики.

Научные работы, направленные на изучение формирования структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с ГКМП всегда будут востребованы, так как полученные результаты дают импульс к следующему этапу анализа – прогнозному.

Таким образом, диссертационное исследование Фатимы Магомедрасуловны находится в тренде современного подхода к научным работам и имеет важное и перспективное прикладное направление.

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

Объем фактического материала достаточный - 49 пациентов с ГКМП. Всем проведена пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия, а также определены биомаркёры дисфункции эндотелия и фиброобразования). Контрольная группа представлена 33 здоровыми добровольцами.

В работе четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на оценку активности системы эндотелина и маркёров фиброобразования в формировании структурно-функциональных изменений сосудов у пациентов с ГКМП.

Для решения поставленных задач использованы современные информативные методы исследования: метод твердофазного иммуноферментного анализа для определения маркёров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, фактора Виллебранда и Е-селектина) и маркёров фиброобразования (матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1), пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия для оценки структурно-

функционального состояния сосудистого русла, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ.

При статистическом анализе были использованы адекватные методы статистической обработки данных с применением современных пакетов прикладных программ Statistica (V.12.0), StatTech (V.2.6.5) и Stata 14.1., что определяет достоверность полученных результатов.

Полученные выводы логично изложены в соответствии с задачами.

Материалы диссертации представлены на всероссийских, и международных площадках в рамках выступлений на конференциях и конгрессах.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета, а также используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достаточный объем выборки и современный статистический анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы и представить практические рекомендации.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые пациентам с ГКМП проведена комплексная оценка эндотелиальной функции и определение циркулирующих биомаркёров в сыворотке крови. Особый интерес представляют разработанные независимые предикторные модели в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, а именно фибрилляции предсердий, синкопальных состояний, высокого риска внезапной сердечной смерти и хронической сердечной недостаточности.

Фатимой Магомедрасуловной найдено, что такие предикторы, как эндотелин-1, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, индекс

окклюзии по амплитуде, градиент давления в выходном тракте левого желудочка и объем левого предсердия достоверно и независимо ассоциированы с вероятностью развития неблагоприятных исходов у пациентов с ГКМП.

Хотелось бы обратить внимание на некоторые детали, которые для оценки прогноза у пациентов ГКМП принципиально важны.

В отношении риска развития ФП у пациентов с ГКМП. Соискателем подтверждено и не противоречит результатам других исследователей, что высокие значения ИОЛП и градиента давления ВТЛЖ ассоциированы с развитием ФП (эти же предикторы ассоциированы и с риском развития синкопальных состояний). По данным статистической обработки материала получилось, что вероятность развития ФП повышается в 8 и 5,4 раза, соответственно, для ИОЛП и ГД ВТЛЖ.

Одновременно с этим, Фатима Магомедрасуловна акцентировала внимание на уровень маркера фиброобразования - матриксную металлопротеиназу-9. В работе найдено, что маркер фиброобразования - ММП-9 была ассоциирована с ремоделированием миокарда предсердий (ОЛП).

Несмотря на то, что уровень ММП-9 не был прямо ассоциирован с риском развития ФП, для пациента с ГКМП, имеющего в рамках специфической гемодинамики объемную нагрузку на предсердия, развитие периваскулярного фиброза с замещением нормального миокарда фиброзной тканью может способствовать дальнейшему растяжению полости ЛП, что косвенно может являться дополнительным фактором риска развития ФП. Кроме этого, участки фиброза считаются не только аритмогенными, способствующими замедлению скорости проведения импульсов в ткани ушка ЛП, но и тромбогенными.

В связи с этим, хотелось бы подчеркнуть, что полученные Автором данные необходимо учитывать, в том числе, и при направлении пациента на

МРТ сердца с отсроченным контрастированием с целью более раннего выявления изменений в предсердиях (возможно, даже до развития ФП).

Интересные данные получены при анализе предикторов риска ВСС, как наиболее грозного нежелательного события у пациентов с ГКМП. Как правило, ВСС у пациентов с ГКМП ассоциирована с жизнеугрожающими аритмиями и выраженной обструкцией ВТЛЖ.

В проведенном исследовании Фатима Магомедрасуловна не только установила, что у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП выявлено выраженное ремоделирование и рарефикация капилляров и артериол, наиболее характерное для пациентов с прогрессирующим вариантом течения, но и нашла прогностическую взаимосвязь нарушения вазомоторной функции эндотелия, свидетельствующую об изменениях на уровне МЦР с риском синкопальных состояний и ВСС.

У пациентов с ГКМП, действительно, можно обсуждать эту взаимосвязь через увеличение ОПСС, нарушение перфузии миокарда, усугубление диастолической дисфункции на фоне имеющейся гипертрофии и, как следствие, развитие синкопальных состояний и даже внезапной сердечной смерти.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Основные результаты, полученные в ходе проведенного диссертационного исследования, представляют интерес для медицинской науки и практической кардиологии, поскольку способствуют пониманию значимости реорганизации сосудистой стенки у пациентов с ГКМП. Подробно изучены структурные и функциональные изменения сосудистой стенки на уровне макро-и микроциркуляторного русла, а также их взаимосвязи с параметрами внутрисердечной гемодинамики у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП и независимые ассоциации с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Проанализирован вклад маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования в прогрессировании ремоделирования сосудистого русла у пациентов с ГКМП, а также определены независимые ассоциации с вероятностью развития неблагоприятных исходов при ГКМП.

В настоящее время прикладная системная оценка факторов риска с организацией их мониторинга и постоянной текущей актуализацией всей совокупности данных - важное звено в организации медицинской помощи населению. Крайне важно трансформировать «науку исследования» (science of discovery) в «науку внедрения» (science of delivery). Данное диссертационное исследование соответствует этому направлению.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные научные положения и выводы научно-квалификационной работы, соответствуют паспорту специальности 14.01.05 – Кардиология, конкретно - пунктам №4, №5, №7 и №13.

Полнота освещения результатов диссертации в печати.

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science. Основные результаты работы были представлены на российских и международных конгрессах.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

В соответствии с результатами работы, пациентам с ГКМП рекомендовано проведение пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии с целью определения неблагоприятного варианта клинического течения ГКМП и сердечно-сосудистых исходов, в частности снижение индекса окклюзии по амплитуде (ИО) менее 1,4 усл.ед. достоверно

и независимо ассоциировано с вероятностью развития синкопальных состояний и высоким риском ВСС. Определение маркера эндотелиальной дисфункции – эндотелина-1, где при значениях более 0,2 фмоль/л прослеживается независимая ассоциация с вероятностью развития ХСН, а также маркеров фиброобразования – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, где при значениях более 410 нг/мл отмечена независимая достоверная ассоциация с вероятностью высокого риска ВСС.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), корректно написана, хорошо иллюстрирована. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 256 источников, среди них 45 отечественных и 211 зарубежных. Текст проиллюстрирован 13 таблицами и 36 рисунками.

Во введении автор аргументировано доказывает актуальность проводимого исследования, на ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели и направлены на ее реализацию. Также в данном разделе в полной мере отображена научная новизна и практическая значимость исследования.

Представленный обзор литературы отражает современные представления о роли таких патофизиологических механизмов, как эндотелиальная дисфункция, миокардиальный фиброз и микроваскулярная дисфункция, описаны потенциальные возможности изучаемых маркеров, а также параметров неинвазивных инструментальных методов оценки структурно-функциональных изменений сосудистой стенки в развитии неблагоприятных вариантов течения и сердечно-сосудистых исходов.

Во второй главе автор описывает дизайн исследования, дает подробную характеристику обследованных лиц, применявшихся методов обследования и статистической обработки данных.

В следующем разделе представлены основные результаты собственного исследования. Проведена межгрупповая оценка параметров структурно-функциональных изменений сосудистого русла, маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования; корреляционный и регрессионный анализ изучаемых параметров, а также определены независимые предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Полученные результаты наглядно представлены в виде таблиц, графиков и рисунков, что значительно улучшает восприятие материала.

В главе «Обсуждение результатов» автор подробно интерпретирует полученные результаты, сопоставляет с результатами современных отечественных и зарубежных исследований. Выводы и практические рекомендации, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач.

Принципиальных замечаний к структуре диссертации, использованным методам исследования и изложению полученных результатов нет.

Хотелось бы задать Автору вопросы, которые возникли в процессе ознакомления с диссертационной работой:

1. В работе получены данные, что ММП-9 достоверно ассоциирована с ОЛП и сделано предположение, что это свидетельствует о значимом вкладе данного маркера в развитии периваскулярного фиброза и ремоделирования предсердий.

Вопрос: проводилось ли/планируется ли МРТ сердца для определения участков фиброза предсердий у обследуемых пациентов.

2. Среди обследованных пациентов с прогрессирующим вариантом ГКМП и вариантом ГКМП с ФП включены пациенты с риском ВСС. По калькулятору (HCM Risk- SCD calculator) риск ВСС определен у 9-ти и 4-х пациентов, соответственно. В Вашем исследовании установлено, что риск

развития ВСС увеличивается в 11 раз при снижении индекса окклюзии менее 1,4 усл.ед. и повышается в 6,5 раз при значениях уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 более 410 нг/мл.

Вопрос: какие показатели индекса окклюзии и уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 были у этих 13 пациентов?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа оформлена согласно требованиям, п.9 «Положения» ВАК, написана хорошим литературным языком. Заданные вопросы лишь подчеркивают несомненный интерес к обсуждаемой теме. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны на тему «Роль системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурных и функциональных изменений сосудов у больных с различными вариантами клинического течения гипертрофической кардиомиопатии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Приваловой Елены Витальевны, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена задача оценки структурных и функциональных изменений сосудистого русла, включая микроциркуляторное русло, а также активности системы эндотелина и фиброобразования в формировании

ремоделирования сосудистого русла у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, что имеет важное значение для специальности 14.01.05 - Кардиология.

Диссертационная работа Богатыревой Фатимы Магомедрасуловны полностью соответствует п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», утвержденных приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 14.01.05-Кардиология, а сам автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (шифр специальности – 14.01.05), профессор, заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

117997, г.Москва, ул. Островитянова д.1, тел.: +7(495)434-05-43,

адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru



Потешкина Наталия Георгиевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Потешкиной Н.Г. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

«29» августа 2022 года

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

Электронная почта: rsmu@rsmu.ru Тел.: +7(495)434-05-43.