

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова, заслуженного деятеля науки РФ Терещенко Сергея Николаевича 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 диссертационного исследования Богатыревой Ф.М. очевидна, так как по современным представлениям гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным вариантом наследственной кардиомиопатии. При использовании более чувствительных методов визуализации (МРТ, КТ) и широком использовании генетического тестирования распространенность ГКМП соответствует 0,6% (1:167). Частота в общей популяции превышает встречаемость ГКМП в кардиологической практике, так как большая часть пациентов остается неидентифицированной ввиду бессимптомности.

Согласно данным клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, 60% пациентов с ГКМП являются носителями мутаций, кодирующих саркомерные белки, в остальных 40% случаев подобных мутаций не выявляют, и они остаются недоизученными. По мнению Maron В. и соавт. более 70% пациентов с ГКМП не имеют мутаций в генах, кодирующих белки саркомера, но при этом носители патогенных мутаций доживают до преклонного возраста без клинического развития ГКМП. Следовательно, гипотеза о единичном влиянии генетических дефектов на развитие ГКМП не объясняет в полной мере фенотипические проявления

заболевания и определяет необходимость поиска дополнительных патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития клинических синдромов при ГКМП

Доказано, что продолжительность жизни общей популяции больных, страдающих данным заболеванием, существенно не отличается от таковой в общей популяции. Тем не менее существует достаточно немногочисленная группа пациентов с ГКМП, которые имеют высокий риск развития ВСС. Кроме того, значительное ухудшение качества жизни больных ГКМП, приводящее к увеличению количества обращений за врачебной помощью и госпитализаций, обусловлено следующими клиническими состояниями: фибрилляцией предсердий (с частотой возникновения ~ 20%), прогрессированием хронической сердечной недостаточности (с частотой возникновения ~ 22%), развитием острого нарушения мозгового кровообращения (менее 1%) и желудочковых нарушений ритма. В настоящее время с практической точки зрения отсутствуют четко сформулированные критерии стратификации риска развития определенных вариантов течения заболевания и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у конкретного больного, где патоморфологической основой может быть рассмотрено ремоделирование сосудистого русла.

Скучно представленные данные о структурно-функциональном состоянии сосудистого русла на уровне макро- и микроциркуляции у пациентов с ГКМП определяют актуальность настоящего исследования. Кроме того, особый интерес представляет комплексное изучение дисфункции эндотелия и процессов фиброобразования посредством определения соответствующих циркулирующих маркеров и посредством инструментальных неинвазивных методов, что может быть потенциально новым инструментом для диагностики и стратификации неблагоприятных вариантов клинического течения у пациентов с ГКМП.

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

Научные положения, изложенные Богатыревой Ф.М. в диссертационной работе, основные результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации. Работа выполнена на достаточном объеме выборки, включающей в себя 49 пациентов с ГКМП и 33 здоровых добровольцев. Автором четко поставлена цель и сформулированы задачи, направленные на оценку роли системы эндотелина и фиброобразования в формировании структурно-функциональных изменений сосудов макро- и микроциркуляторного русла у пациентов с ГКМП.

Для реализации поставленных задач был использован комплекс современных специфических лабораторных (количественное определение циркулирующих сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием определенных тест-систем) и инструментальных методов исследования (пальцевая фотоплетизмография и компьютерная видеокапилляроскопия околоногтевого ложа).

Полученный материал исследования обработан с применением корректных методов статистического анализа с помощью современных прикладных программ - Statistica (V.12.0), StatTech (V.2.6.5) и Stata 14.1., что определяет достоверность полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации последовательно вытекают из полученных результатов, в полной мере соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на российских конгрессах с международным участием: «Сердечная недостаточность 2020» (11-12 декабря 2020г., Москва), VIII Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (22-24 апреля 2021г., Санкт-Петербург), «Сердечная недостаточность 2021» (10-11 декабря 2021г., Москва).

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Полученные диссертантом данные достоверны, так как базируются на достаточном клиническом материале (49 пациентов с ГКМП и 33 здоровых добровольца) с применением совокупности современных высокоинформативных лабораторно-инструментальных методов исследования. Данные результаты были обработаны адекватными статистическими методами с применением современных пакетов прикладных программ.

Научная новизна исследования выражается в том, что впервые у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП проведена комплексная оценка роли системы эндотелина и маркеров фиброобразования в формировании эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла. Впервые определена концентрация циркулирующего сывороточного Е-селектина у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП, а также проанализирована его роль в формировании неблагоприятных вариантов течения и сердечно-сосудистых исходах. При исследовании ассоциаций маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброобразования с вероятностью развития неблагоприятных исходов, установлено, что достоверной независимой предиктивной ролью обладает эндотелин-1 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1. При изучении роли матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов с ГКМП, выявлены достоверные взаимосвязи с жесткостью мелких мышечных артерий и вазомоторной дисфункцией эндотелия на уровне микроциркуляции, а также процессами ремоделирования сердца.

Выявлено, что у пациентов с ГКМП выраженные процессы ремоделирования и rareфикации капилляров и артериол, особенно у пациентов с прогрессирующим вариантом течения. Представлена независимая достоверная ассоциация фотоплетизмографического параметра (индекса окклюзии по амплитуде), отражающего вазомоторную дисфункцию эндотелия на уровне микроциркуляторного русла, с вероятностью развития синкопальных состояний и высокого риска внезапной сердечной смерти у

пациентов с ГКМП. Важно отметить, что такие параметры эхокардиографического исследования, как градиент давления в выходном тракте левого желудочка и объем левого предсердия независимо ассоциированы с вероятностью развития фибрилляции предсердий, синкопальных состояний и хронической сердечной недостаточностью у пациентов с ГКМП.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость полученных автором результатов состоит в приращении новых знаний о структурном и функциональном состоянии сосудов макро- и микроциркуляции, роли маркеров системы эндотелина и фиброобразования в формировании эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла у пациентов с различными вариантами клинического течения ГКМП, а также возможностях использования в будущем данных параметров в качестве самостоятельных прогностических факторов неблагоприятных вариантов течения и исходов у пациентов с ГКМП.

В практическом плане были получены следующие значимые результаты:

- 1) Показана потенциальная возможность применения пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии для выявления ремоделирования сосудистого русла макро- и микроциркуляции, способствующее формированию неблагоприятных вариантов клинического течения и сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ГКМП.
- 2) Продемонстрирована вероятность использования таких предикторов, как маркер системы эндотелина (эндотелин-1) и маркер фиброобразования (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1), градиент давления в выходном тракте левого желудочка и объем левого предсердия, а также индекс окклюзии по амплитуде для определения развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (фибрилляции предсердий, синкопе, высокого риска внезапной сердечной смерти и хронической сердечной недостаточности).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные материалы диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.01.05-Кардиология, в частности пунктам №4, №5, №7 и №13.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

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 и Web of Science.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу отделения кардиологии №1 Университетской клинической больницы №1, а также в учебный процесс кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Богатыревой Ф.М. выполнена в традиционном стиле, изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, а также характеристики обследованных пациентов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который включает 256 наименований, из них – 45 отечественных и 211 зарубежных. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 36 рисунками.

Во введение диссертантом обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цели и задачи, направленные на ее реализацию, показана теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе «Обзор литературы», состоящей из 5 подглав, подробно представлены современные литературные данные об особенностях клинического течения гипертрофической кардиомиопатии; освещены основные достижения современной медицины в области изучения эндотелиальной дисфункции посредством определения специфических биомаркеров (в частности эндотелина-1, E-селектина и фактора Виллебранда) и посредством применения инструментальных неинвазивных методов (пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии околоногтевого ложа); представлен подробный анализ значимости определения функции и предиктивной роли семейства матриксных металлопротеиназ у пациентов с ГКМП; охарактеризованы дальнейшие перспективы изучения периферической микроваскулярной дисфункции у пациентов с ГКМП.

Во второй главе «Материал и методы исследования» отражены дизайн исследования; критерии включения и невключения в исследование; дана исчерпывающая характеристика обследованных лиц; подробно описаны протоколы исследований с применением пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии, а также методы специфического исследования циркулирующих сывороточных биомаркеров; детально описаны методы статистического анализа данных.

В третьей главе, посвященной основным результатам исследования, автор проводит сравнительный межгрупповой анализ структурно-функциональных параметров пальцевой фотоплетизмографии и компьютерной видеокапилляроскопии, а также уровней циркулирующих биомаркеров; установлены достоверные взаимосвязи между изучаемыми показателями и морфофункциональными параметрами сердца; выявлены достоверные независимые ассоциации между указанными параметрами и вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» проводится сравнительный анализ полученных автором данных с представленными в современной литературе по данной тематике.

Выводы и практические рекомендации конкретны и логичны, соответствуют заявленным цели и задачам и могут служить руководством для использования в повседневной практике.

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

Диссертационная работа Богатыревой Ф.М. оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК, необходимо отметить целостность и последовательность изложенного материала, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность. 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 решена актуальная научная задача – определена роль системы эндотелина и семейства матриксных металлопротеиназ в формировании дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудов крупного и мелкого калибра у пациентов с различными вариантами клинического течения гипертрофической

кардиомиопатии, 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:

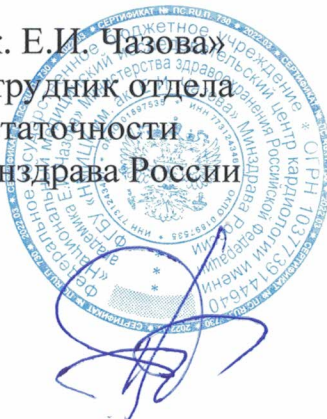
доктор медицинских наук (шифр специальности – 14.01.05), профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 121552, г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а, тел.: +7(495)150- 44- 19, адрес электронной почты: stereschenko@yandex.ru

Терещенко Сергей Николаевич



Подпись доктора медицинских наук, профессора Терещенко Сергея Николаевича заверяю:

ученый секретарь ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
Доктор медицинских наук



Скворцов Андрей Александрович

«29» августа 2022 года

Адрес организации: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а,
Электронная почта: info@cardioweb.ru Тел.: +7(495)150- 44- 19.