

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации Григориади Наталии Евгеньевны «Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда, прогностическая значимость», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 Кардиология в специализированный диссертационный совет Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) ассоциирована со значительным уровнем заболеваемости и смертности населения. Обычно, пароксизмальная форма в дебюте аритмии у большинства пациентов трансформируется в персистирующую или постоянную форму. Учитывая постарение населения, а также зависимость развития фибрилляции предсердий от возраста, частота ее возникновения предположительно удвоится в течение следующих 50 лет.

Структурные изменения миокарда при развитии фибрилляции предсердий включают апоптоз и некроз миоцитов, гипертрофию и дедифференцировку клеток. Однако наиболее характерными при фибрилляции предсердий являются изменения внеклеточного матрикса, интерстициальный фиброз и воспалительный процесс. Особенности формирования данных изменений требуют всестороннего исследования, уточнения их прогностической роли в развитии и прогрессировании мерцательной аритмии.

В качестве дополнительных патогенетических звеньев фибрилляции предсердий в настоящее время также рассматриваются гемодинамические, электрофизиологические процессы. При этом не в полной мере определена взаимосвязь провоспалительного, профиброгенного компонентов со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда. Требуется оценки практическая значимость определения показателей фиброза и воспаления у больных фибрилляцией предсердий при сочетании аритмии с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС). Эти заболевания широко распространены во всем мире, особенно в экономически развитых странах, и занимают одно из ведущих мест в структуре инвалидности и летальности

среди социально-значимой возрастной группы населения. В этой связи устранение и коррекция факторов риска играют огромную роль в их первичной и вторичной профилактике.

В настоящее время становятся доступными для применения в научной и клинической практике новые показатели оценки параметров фиброза, такие как матриксная металлопротеиназа-9, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1. Значение динамической оценки данных показателей у пациентов с изолированной фибрилляцией предсердий, при ее сочетании с другой кардиологической патологией требует научного обоснования.

Воспаление играет существенную роль в процессе формирования как самой атеросклеротической бляшки, так и повреждения стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией. В этой связи активно изучается патогенетическая роль медиаторов воспаления. При этом даже их “высокие нормальные” уровни являются неблагоприятным прогностическим признаком. В отдельных исследованиях сегодня выдвигаются гипотезы о роли воспалительных факторов в развитии артериальной гипертензии и различных нарушений ритма сердца. Спектр изучаемых цитокинов ежегодно расширяется, уточняется их возможная роль и место в каскаде воспалительных реакций, сопровождающих различные сердечно-сосудистые заболевания.

В связи с этим исследование у больных с ФП факторов фиброза и воспаления с оценкой их плазменных и тканевых концентраций, определение алгоритма прогнозирования возникновения и хронизации аритмии представляет несомненный практический и научный интерес.

Именно поэтому предпринятое Натальей Евгеньевной изучение данной проблемы, попытка привлечения инновационных диагностических технологий, представляют несомненный интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане. Диссертационная работа Н.Е.Григориади основана на большом объеме многоплановых исследований, результаты которых позволили автору сформулировать концепцию о воспалительно-фиброзном ремоделировании миокарда, что представляется весьма актуальным.

Достоверность полученных результатов

Под наблюдением в ходе работы находились 216 человек – объем выборки достаточный. Помимо этого, достоверность научных положений и выводов,

сформулированных в диссертации, подтверждается широким использованием средств современного клинического, лабораторно-инструментального и статистического анализа, в том числе сравнительного, регрессионного, корреляционного и расчета шансов и построения модели прогноза посредством ROC-анализа. Степень обоснованности и достоверности научных положений, сформулированных в диссертации, обеспечена многоплановостью обследования. При выполнении исследований автором использованы современные адекватные методы лабораторной диагностики для оценки традиционных скрининговых показателей, а также разнонаправленных маркеров фиброза и цитокинов. Экспериментальные наблюдения спланированы и осуществлены с привлечением гистологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований на базе отдела морфологических и патофизиологических исследований ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России и представляются удачным дополнением для формирования полноценного и законченного диссертационного исследования.

Интерпретация результатов проведена вполне корректно. Выводы, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Все это позволяет считать полученные результаты безусловно достоверными.

Научная новизна и степень обоснованности положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором исследованы уровни сывороточных маркеров фиброза и воспаления у пациентов с мерцательной аритмией на различных этапах сердечно-сосудистого континуума. Доказано нарастание профибротического потенциала по показателям (матриксная металлопротеиназа-9, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1) по мере прогрессирования сердечной патологии от артериальной гипертензии до ИБС. Выполнена оценка сывороточных воспалительных маркеров, а именно С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли- α , интерлейтин-1 β , интерлейкин-6, определены границы их значений в исследуемой и контрольной группах.

Определены взаимоотношения профибротического, провоспалительного потенциалов и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. Впервые выполнена сравнительная оценка активности цитокинового пула у пациентов с

хронической и остро возникшей аритмией. Продемонстрирован вклад воспаления, фиброза в структурно-функциональное, электрическое ремоделирование миокарда, в частности в особенности атриовентрикулярного проведения.

Впервые представлено сравнительное сопоставление сывороточных, тканевых и иммуногистохимических маркеров фиброза и воспаления, которые имели максимальные отклонения от нормальных значений у пациентов с сочетанной кардиологической патологией в виде ИБС, АГ и ФП. Автором разработана модель прогнозирования возникновения аритмии, ее перехода в хроническую форму на основании анализа сывороточных маркеров фиброза и воспаления, эхокардиографических параметров левого предсердия. Представлен алгоритм оценки прогрессирования ИБС с учетом значений показателей фиброза.

На основании полученных результатов собственных исследований автор предлагает концепцию, дополняющую существующую гипотезу патогенеза развития и прогрессирования фибрилляции предсердий.

Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста и имеет традиционное построение, включающее введение, обзор литературы, описание объема и методов исследования, четыре главы собственных наблюдений и специальных исследований, обсуждение, 9 выводов и практических рекомендаций. Библиографический список насчитывает 381 источник (51 – отечественных и 330 – зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 88 рисунками и 53 таблицами. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Таким образом, с учетом вышеизложенного, считаю, что положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, характеризуются новизной и вполне обоснованы.

Значимость результатов для науки и практики

Диссертантом впервые исследован широкий спектр маркеров фиброза и цитокинов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с фибрилляцией предсердий. Полученные результаты, подвергнутые статистической обработке с целью поиска предикторной ценности изучаемых маркеров, подтверждают их прогностическую роль в возникновении и дестабилизации обозначенных заболеваний. Таким образом, автором установлено, что для оценки риска возникновения фибрилляции предсердий, ее перехода в хроническую форму, стратификации риска

прогрессирования коронарной болезни сердца необходимо предусматривать оценку показателей воспаления и фиброза (матриксная металлопротеиназа-9, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1, С-реактивный протеин, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-1 β).

Кроме этого, автор с практической точки зрения обосновывает, что наряду с лабораторным исследованием для оценки прогноза в план обследования больных с фибрилляцией предсердий необходимо включать комплексное инструментальное обследование, позволяющее оценить структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда. Перечень данного исследования представлен эхокардиографической оценкой трех линейных размеров левого предсердия с расчетом его объема, исследованием функции синусного узла и атрио-вентрикулярного проведения, суточным мониторингом ЭКГ и АД с оценкой вариабельности ритма сердца и показателей нагрузки давлением.

Сформулированные автором практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенных исследований.

В целом работа Григориади Наталии Евгеньевны оставляет благоприятное впечатление. Она выполнена на высоком методическом уровне, характеризуется значительным объёмом проведённых исследований, актуальностью, новизной и высокой научно-практической значимостью. Автореферат в полной мере соответствует содержанию диссертационного исследования. Материалы диссертации отражены в 67 научных публикациях, из которых 18 - в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для опубликования результатов по докторским диссертациям и 2 в иностранных журналах, входящих в базу данных SCOPUS, автором получены 3 приоритетные справки на изобретения. Работа не встречает принципиальных замечаний.

В порядке обсуждения хотелось бы уточнить точку зрения автора по одному вопросу: имеются ли в настоящее время какие либо возможности или перспективы воздействия на факторы воспаления и фиброза с целью лечения больных с фибрилляцией предсердий?

Заключение

Диссертация Григориади Наталии Евгеньевны «Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического

ремоделирования миокарда, прогностическая значимость», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная проблема по анализу и выявлению новых предикторов риска возникновения и хронизации фибрилляции предсердий, а также возможных механизмов прогрессирования ишемической болезни сердца. Также изучается роль факторов фиброза и воспаления в патогенезе этих заболеваний и формулируется концепция о наличии воспалительно-фиброзного ремоделирования миокарда. Работа имеет научную новизну и большое значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Григориади Наталии Евгеньевны «Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда, прогностическая значимость» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 №842, предъявляемым к докторским диссертациям, и может быть представлена в специализированный Ученый совет для защиты, а её автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор,
научный руководитель по терапии ФГБУ
«Центральная клиническая больница
с поликлиникой» Управления делами
Президента Российской Федерации



Владимир Леонидович Дощицин

Подпись д.м.н., профессора В.Л.Дощицина заверяю
Зам. Главного врача ФГБУ ЦКБП УД Президента РФ



(121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, тел. 8 (495) 530-01-11, e-mail: ckb.kadr@yandex.ru)

01.09.2014