

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

Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь такие, как артериальная гипертония (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), а также фибрилляция предсердий (ФП), которая может возникать как на фоне данных заболеваний, так и в виде изолированной формы - основная причина смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира. В течение ряда последних десятилетий они занимают первое место в общей структуре причин смертности населения РФ. Смертность от данных заболеваний в возрасте 24-65 лет достигает 41% от всех видов смертей. В связи с этим изучение этих заболеваний представляется клинически значимым.

В настоящее время доступные терапевтические подходы к лечению фибрилляции предсердий имеют серьезные недостатки, включая низкую эффективность и потенциально серьезные побочные эффекты, такие как индуцированные желудочковые аритмии. Более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе ФП, необходимо для разработки новых терапевтических подходов и профилактики возникновения аритмии. В связи с этим, проведенное диссертантом комплексное исследование, включающее анализ распространенности традиционных факторов риска у пациентов с ФП, клинико-лабораторную характеристику больных кардиоваскулярными заболеваниями, ассоциированными с ФП, попытка проанализировать новые возможные предикторы, инициирующие аритмию, и привлечение инновационных диагностических технологий представляют несомненный интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане. Н.Е.Григориади, выполнив большой объем разноплановых исследований с

привлечением современных методических приемов, сформулировала концепцию о воспалительно-фиброзном ремоделировании при фибрилляции предсердий, ассоциированным со структурно-функциональной и электрической перестройкой миокарда и его участии в патогенезе развития и хронизации фибрилляции предсердий. Ее работа представляется весьма актуальной.

Достоверность полученных результатов

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, доказывается как значительным объемом наблюдений (216 человек), так и обеспечением работы широким арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального и статистического анализа. Работа отличается тщательным подбором материалов и методов исследования, позволяющих рассмотреть сложные, дискуссионные вопросы изучаемой проблемы. Степень обоснованности и достоверности научных положений, сформулированных в диссертации, обеспечена многоплановостью обследования. При выполнении исследований автором использованы современные адекватные методы, включающие аналитические способы, углубленную статистическую обработку данных, лабораторную диагностику различных маркеров фиброза и большого набора цитокинов, как в сыворотке крови, так и в тканях. Несомненным достоинством работы являются экспериментальные наблюдения, которые направлены на совершенствование ранней диагностики фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. Они представляются необходимым дополнением для формирования полноценного и законченного диссертационного исследования.

Выводы, заключающие диссертационную работу, 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 проанализированы показатели фиброза у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. Выявлено повышение маркеров фиброза у пациентов в группах с аритмией, преимущественно при ее сочетании с ИБС и АГ.

В работе установлено повышение уровня воспалительных маркеров в сыворотке крови преимущественно у пациентов с ФП, в большей степени при ее сочетании с ИБС. Выявлен рост уровня цитокинов при пароксизме ФП и у пациентов с хронической формой ФП в сравнении с персистирующей. Найдены тесные связи между показателями фиброза, воспаления и параметрами структурно-функционального, электрического ремоделирования миокарда. При оценке variability ритма выявлен дисбаланс вегетативной нервной системы, ассоциированный с ремоделированием сердца и гиперпродукцией медиаторов воспаления.

Автором впервые обнаружена связь между ростом сывороточного уровня факторов фиброза, воспаления и увеличением процента фиброза в ткани ушек предсердий при гистологическом исследовании, а так же увеличение их концентрации в тканях при проведении иммуногистохимического анализа. Наиболее значимые изменения были найдены у пациентов с ИБС, АГ и ФП.

На основании полученных результатов собственных исследований логично выстроена оригинальная авторская концепция.

Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста. Исследование построено по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 355 наименований работ, в том числе 20 отечественных и 335 зарубежных авторов. Объем диссертации достаточный.

Во введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту.

Обзор научной литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Глава состоит из пяти разделов, каждый из которых представляет имеющиеся в мировой и российской литературе сведения по вопросам диссертационного исследования: новые данные в патогенезе ФП, особенности сывороточных показателей фиброза и воспаления при ФП, АГ и ИБС, а также исследование этих маркеров в тканях.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования. Дизайн работы соответствует решению обозначенных в работе проблем. Материал диссертации изложен последовательно, в полном соответствии с поставленной целью и задачами.

Главы, посвященные изложению и обсуждению полученных автором собственных данных, иллюстрированы графиками и таблицами, представляющие статистически обработанные количественные характеристики актуальных параметров.

Особый интерес представляют разделы, посвященные характеристике иммунного статуса пациентов с ФП, АГ и ИБС. Кроме определения достаточного спектра провоспалительных цитокинов и маркеров фиброза в сыворотке, автор удачно дополняет это исследование изучением этих же показателей в тканях. Статистические расчеты математически обосновывают выявленные изменения, демонстрируют независимую предикторную ценность уровня медиаторов воспаления и фиброза в возникновении и прогрессировании ФП.

Глава, в которой проведено прогнозирование возникновения и хронизации ФП, а также прогнозирование прогрессирования ИБС представляет самостоятельный фундаментальный и прикладной интерес. Полученные автором данные способствуют совершенствованию принципов ведения пациентов с ФП, выбора верной тактики ведения и уточнения параметров для восстановления либо синусного ритма, либо контроля над частотой сердечных сокращений.

В «Обсуждении» автор суммирует полученные собственные результаты в сравнительном аспекте с накопленным мировым опытом. Выводы сформулированы, исходя из представленного фактического материала.

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

Комплексное обследование пациентов с фибрилляцией предсердий позволило автору практически обосновать и найти наиболее рациональный подход к обследованию больных с аритмией и обосновать целесообразность назначения новых тестов в клинической практике.

Исследования, посвященные определению дополнительных критериев, которые могут представлять стратификацию риска развития фибрилляции предсердий и трансформации рецидивирующей формы в перманентную у пациентов с идиопатической ФП, а также при ее сочетании с АГ и ИБС представляют интерес для фундаментальной науки. По совокупности результатов автор обоснованно полагает, что каждое из изучаемых им заболеваний, а также их совокупность имеют свои особенности по текущему сывороточному уровню цитокинов и маркеров фиброза, а также по их тканевой концентрации. Выявлены дополнительные факторы риска прогрессирования ИБС.

Практическую значимость представляет предположение автора о диагностической ценности определения риска возникновения фибрилляции предсердий посредством использования интегральных значений показателей ремоделирования левого предсердия (объем ЛП), а также показателей воспаления – С-реактивного белка и интерлейкина-6. Оценку вероятности трансформации фибрилляции предсердий в хроническую форму по данным автора представляет уровень маркера фиброза проколлагена, значение объема левого предсердия, С-реактивного белка и фактора некроза опухолей - α .

Уточнение связи сывороточных концентраций цитокинов с клинико-инструментальными параметрами больных АГ и ИБС, по мнению диссертанта, должно способствовать совершенствованию и индивидуализации программы лечения таких больных.

Автором установлено, что повышение уровня сывороточных показателей фиброза и воспаления при ФП и различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы сопоставимо с их концентрацией в тканях, что может быть рекомендовано для клинического использования.

Результаты проведенных исследований составили основу практических рекомендаций.

В целом работа Григориади Наталии Евгеньевны оставляет хорошее впечатление. Приятно отметить иллюстративность, объективность и четкость изложения результатов исследования. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Материалы работы 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. Принципиальных замечаний по оппонируемой работе нет.

В порядке обсуждения хотелось бы задать несколько вопросов, возникших при прочтении работы:

1. Почему, по вашему мнению, столь быстро нарастает число пациентов с фибрилляцией предсердий?
2. Считаете ли Вы, что на основании определения факторов фиброза и воспаления можно принимать решение о тактике ведения пациентов с персистирующей формой ФП, то есть принимать решение о сохранении ФП или о восстановлении синусового ритма?
3. При идиопатической форме ФП, каковы причины инициации воспаления и фиброза?
4. Почему маркеры воспаления выше во время ФП, в сравнении с синусовым ритмом у пациентов с рецидивирующими формами?

Заключение

Диссертация Григориади Н.Е. «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, содержащей новый взгляд на процессы ремоделирования при фибрилляции предсердий, происходящие в миокарде, а также на совершенствование диагностики с применением высокотехнологичных методов. В ней решается актуальная медико-социальная проблема по выявлению возможных новых предикторов развития и хронизации фибрилляции предсердий а также прогрессирования течения ишемической болезни сердца и обоснованию роли маркеров воспаления и фиброза в их становлении. Результаты полученных данных представляют возможность выбора тактики лечения на опережение трансформации корригируемых факторов патогенеза ФП в необратимые (теория «up stream»). 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 кафедры внутренних болезней

ГБОУ ВПО

Нижегородской государственной

медицинской академии

Минздрава России

Екатерина Иосифовна Тарловская

21/IX 2014

Подпись д.м.н., профессора Е.И.Тарловской заверяю

Начальник отдела кадров



603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1,

+7-831-439-09-43 rector@gma.nnov.ru