

ОТЗЫВ

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

Актуальность исследования.

В настоящее время идет активное формирование предиктивной медицины, которая позволила бы минимизировать лекарственное вмешательство в организм человека, а при необходимости назначить строго индивидуальную терапию с учетом организма пациента. Это подразумевает изменение диагностического и клинического подходов к выявлению различных заболеваний, изучение с новых позиций особенностей функционирования организма, раннюю, доклиническую диагностику. Современная лабораторная служба позволяет проводить комплексные, многофакторные исследования. Основной проблемой по-прежнему остается внедрение новых технологий в практическую медицину, поиск их места среди уже существующих диагностических алгоритмов.

Все сказанное выше в полной мере относится и к изучению таких распространенных заболеваний системы кровообращения, как фибрилляция предсердий (ФП), артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Они остаются основной причиной смерти жителей большинства развитых стран Европы и являются одной из ключевых проблем в клинике внутренних болезней. В России на долю болезней системы кровообращения приходится около 50% всех смертей и лидерство по инвалидизации населения. Это определяет исключительную важность мероприятий по их профилактике, раннему выявлению и адекватному лечению одновременно с широким внедрением в практику новых

диагностических приемов. В этой связи выполненное диссертантом комплексное исследование, включающее клинико-лабораторную характеристику пациентов с фибрилляцией предсердий, как изолированной, так и в сочетании с АГ и ИБС с учетом роли маркеров воспаления и фиброза, уточнение их концентрации в тканях, поиск корреляций между этими параметрами, попытка построения моделей прогноза для уточнения вероятности возникновения и хронизации ФП и течения ИБС, представляют несомненный интерес и актуальность, как в теоретическом, так и в практическом плане.

Достоверность полученных результатов.

Достоверность исследования определяется достаточным объемом наблюдений (216 человек), оптимальной тактикой клинико-лабораторного сопровождения, использованием современных методов медицинской статистики, адекватных поставленным задачам. Ценным является то, что автором проведена разноплановая работа, включающая изучение традиционных параклинических, в том числе, лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих больных с различными формами ФП, а также гистологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований. Интерпретация результатов выполнена вполне корректно. Материалы диссертации полностью отражены в 67 печатных работах, в том числе 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.

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

Впервые сопоставлен широкий спектр показателей воспаления и фиброза у больных с фибрилляцией предсердий и особенности клинического течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, выделены прогностически неблагоприятные ассоциации. Автором впервые исследованы сывороточные маркеры фиброза и воспаления у пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий, проведен анализ данных показателей на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца.

Автором впервые установлено, что степень увеличения маркеров фиброза связана со степенью стеноза коронарных артерий. Выявлен рост цитокинов при пароксизме ФП и у пациентов с хронической формой ФП в сравнении с персистирующей.

Интересным представляется то, что автором впервые обнаружена связь между ростом сывороточного уровня факторов фиброза, воспаления и увеличением процента фиброза в ткани ушек предсердий при гистологическом исследовании, а также увеличение их концентрации в тканях при проведении иммуногистохимических исследований.

Наиболее существенно для практики то, что впервые установлена прогностическая значимость сывороточных маркеров фиброза и воспаления, параметров левого предсердия в отношении риска возникновения и хронизации ФП, а также маркеров фиброза в качестве предикторов прогрессирования ИБС.

Результаты проведенных исследований позволили автору сформулировать концепцию, дополняющую существующую гипотезу возникновения и развития фибрилляции предсердий. Н.Е.Григориади с учетом результатов своего исследования логично обосновывает возможность того, что дисбаланс сывороточных маркеров фиброза и воспаления прямо коррелирует с патогистологическими и иммуногистохимическими показателями данных процессов. Их тесные связи со структурно-функциональными и электрофизиологическими изменениями позволяет обозначить новый вид патогенеза ремоделирования миокарда - воспалительно-фиброзное. Автор впервые демонстрирует высокую предсказательную силу маркеров воспаления и фиброза в отношении развития и прогрессирования ИБС, АГ и ФП.

В соответствии с изложенным, считаю, что положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, характеризуются новизной и вполне обоснованы.

Оценка содержания диссертации

Структура докторской диссертации Н.Ю. Григориади традиционна, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений и специальных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 355

наименований работ, в том числе 20 отечественных и 335 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 31 таблицей. Имеются клинические примеры.

Во введении автор определил актуальность проблемы, четко сформулировал цель и задачи исследования. Обоснованы научная новизна и практическая значимость работы. Результаты исследования обсуждены на различных съездах и конференциях.

Обзор литературы чрезвычайно интересен, он основан в основном на данных зарубежной литературы. Глубоко анализируются исследования, посвященные изучению участия маркеров фиброза и воспаления в патогенезе ФП, ИБС и АГ.

Последующие главы отражают результаты собственных исследований. Выявлены многочисленные связи между линейными и интегральными параметрами левого предсердия и показателями фиброза, степень гипертрофии левого желудочка прямо пропорциональна росту таких показателей, как ММР-9 и обратно пропорциональна уровню ТИМР-1. Сочетание ИБС, АГ и ФП приводило к максимальному изменению вегетативной регуляции. В группах с аритмией и большими размерами ЛП наблюдались худшие параметры электрофизиологии - было ускорено АВ-проведение и удлинено время восстановления функции синусового узла.

При гистологическом, иммуногистохимическом исследовании выявлено, что в миокарде ушек предсердий найдены фиброзные и воспалительные изменения, прогрессивно увеличивающиеся в группах с аритмией от ИФП к ФП и АГ и сочетании ИБС, АГ, ФП. Было найдено увеличение содержания тканевых маркеров фиброза и воспаления.

В главе 6 представлены данные прогнозирования развития ФП и трансформации рецидивирующей ФП в перманентную форму. Обсуждение результатов исследования представляет значительный интерес.

Связь работы с научными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «ЛГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России. Регистрационный номер 01.2.00305520.

Значимость результатов для науки и практики.

Диссертационное исследование носит фундаментальный характер, вместе с тем ряд аспектов имеет прикладное значение. Теоретическая значимость диссертационной работы Григориади Н.Е. заключается в том, что результаты выполненных исследований расширяют представления о патогенезе фибрилляции предсердий, характеризуют особенности ее течения у больных с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Определение прогностической значимости уровня провоспалительных цитокинов и маркеров фиброза в сыворотке и обозначение точек разделения может служить дополнительным критерием возникновения и развития ФП. Повышение уровня сывороточных показателей фиброза и воспаления при ФП и различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы сопоставимо с их концентрацией в тканях, и может быть рекомендовано для клинического использования.

Самостоятельный интерес представляет большой объем информации, полученной экспериментально при апробации различных диагностических технологий, учитывая отсутствие каких-либо ранее опубликованных методических рекомендаций.

Научноценными являются также исследования, посвященные методам сочетанной оценки уровня сывороточных цитокинов и показателей фиброза и их концентрации в тканях. Ценность полученных результатов высока, поскольку такое одномоментное наблюдение демонстрирует однонаправленность изменений у кардиоваскулярных больных, что убеждает в неслучайности и достоверности выявленных автором данных.

Практическую ценность представляют установленные автором дополнительные критерии, которые могут участвовать в стратификации риска развития ФП и перехода рецидивирующей формы в перманентную у пациентов с идиопатической ФП, АГ и ИБС. Выявлены дополнительные факторы риска прогрессирования ИБС.

Результаты проведенных исследований легли в основу практических рекомендаций.

В целом работа Григориади Наталии Евгеньевны актуальна, написана хорошим литературным языком и позволяет судить об авторе, как о широко

эрудированном специалисте в области кардиологии. Автор демонстрирует самостоятельность и глубину суждений. Автореферат отражает основные положения работы, ее объем, новизну, практическую значимость, актуальность и соответствует цели исследования диссертации. Принципиальных замечаний по оппонируемой работе нет.

В порядке дискуссии хочу задать Наталье Юрьевне несколько вопросов:

- 1) Проводилось ли обследование больных в отдаленном периоде?
- 2) Какие группы препаратов могли бы снижать процесс фиброза и воспаления?
- 3) Отмечались ли корреляционные связи с ФП и количеством пораженных коронарных сосудов?
- 4) Не мог ли повлиять избыточный индекс массы тела на показатели, характеризующие воспалительные изменения?

Данные вопросы отражают особый интерес к сущности проведенных исследований и не снижают высокую оценку работы.

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, в которой решается актуальная медико-социальная проблема по изучению новых звеньев в патогенезе становления фибрилляции предсердий, как изолированной, так и в сочетании с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, формулируется концепция о новом виде воспалительно-фиброзного ремоделирования, а также приводятся комплексные модели прогноза возникновения и хронизации аритмии, что определяет совершенствование тактики ведения данных пациентов. 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
заведующий кафедрой
госпитальной терапии ГБОУ ВПО
Ижевской государственной
медицинской академии
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор
Заслуженный врач РФ

Николай Иванович Максимов

Подпись д.м.н., профессора Н.И.Максимова заверяю
Начальник отдела кадров



Документы общего отдела

А.В. Вотинцева

(г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел. +7 (341) 252-62-01, e-mail: rector@igma.udm.ru)