

## Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Максимова Николая Ивановича на диссертационную работу Кривой Анны Анатольевны «Сывороточные маркеры фиброза миокарда, их диагностическая и прогностическая роль в развитии нарушений ритма сердца при синдромах предэкзитации желудочков», представленную в специализированный диссертационный совет Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

### Актуальность исследования

Предметом исследования диссертационной работы являются врожденные аритмические синдромы, а именно феномен и синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. Несмотря на обилие научных работ последних лет, посвященных проблеме нарушений ритма сердца (НРС), эти заболевания остаются одной из наиболее сложных проблем в современной аритмологии. Тяжесть этих синдромов связана с риском развития синкопэ и внезапной сердечной смерти, которым подвержены эти пациенты. Данная группа болезней, встречающаяся преимущественно у лиц молодого, трудоспособного возраста сложна как для диагностики, так и для подбора сложной, дорогостоящей терапии. Медикаментозное лечение данных больных не всегда успешно и, как правило, требует постоянного приема препаратов. В свою очередь, антиаритмические препараты могут вызывать проаритмические эффекты, даже с летальным исходом. Кроме того, при наличии дополнительных путей проведения возможности терапии существенно ограничены невозможностью назначения ряда препаратов, традиционно используемых в лечении мерцательной аритмии для увеличения эффективного рефрактерного периода АВ узла и замедления его проводимости, из-за их способности увеличивать проведение по ДПП и, следовательно, вызывать резкий прирост частоты желудочковых

сокращений. В большинстве случаев пациенты с врожденными аритмическими синдромами нуждаются в интервенционных методах хирургической коррекции в виде катетерной радиочастотной абляции. Достижения инвазивной электрофизиологии и хирургического лечения НРС позволяют добиться полного излечения у большинства пациентов, но в тоже время диктуют необходимость своевременного выявления пациентов, особенно с неблагоприятным течением заболевания.

Вышесказанное дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации Кривой А.А. «Сывороточные маркеры фиброза миокарда, их диагностическая и прогностическая роль в развитии нарушений ритма сердца при синдромах предэкситации желудочков» является актуальной.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация имеет классическую монографическую структуру (введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы) изложена на 180 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 30 рисунками. Указатель литературы содержит 187 источников, из них отечественных - 72, иностранных - 115. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Во введении сформулированы актуальность проблемы, теоретическая и практическая значимость темы, обозначены цель и задачи исследования, указаны его методологические основы. Четко выделены научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор соответствует теме диссертации, включает подробный анализ литературы и показывает глубокое знание автором изучаемой проблемы. Данный раздел полностью характеризует состояние проблемы, описывает спорные и нерешенные моменты, логично подводит к цели диссертационной работы. Большое внимание в литературном обзоре уделено патогенетическим механизмам развития НРС и участию в этих процессах гомеостаза коллагена I типа. На основании анализа литературных данных,

автор с критических позиций логично обосновывает целесообразность проведения данной работы.

Глава «Материалы и методы исследования» раскрывает дизайн исследования, в ней приведены подробные характеристики групп больных и исследовательских методик. Следует отметить, что автор использовала ряд современных, разноплановых и объективных методов исследования. Дизайн работы прост, логичен, тип его оптимален для решения поставленной цели и задач работы. Материалы диссертации изложены автором в наглядной демонстрационной форме и полностью документированы.

Собственные результаты исследования изложены в 3,4 и 5 главах. Описаны критерии отбора пациентов в группы обследования. Приведена подробная клиническая характеристика пациентов с синдромами предвозбуждения желудочков. Результаты проведенной работы полностью соответствуют поставленным задачам. Полученные результаты позволили разработать обоснованные научные положения и сделать достоверные выводы, которые базируются на достаточном фактическом материале. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы статистической обработки данных.

В главе «Обсуждение результатов исследования» автором подробно анализируются полученные данные, соотносятся с существующими положениями и публикациями, выдвигается ряд новых критериев диагностики, обсуждаются выявленные прогностические факторы и полученные модели. Полученные результаты рассмотрены с позиции современных научных взглядов.

В заключении работы приводятся ее основные итоги и логично формулируются выводы и практические рекомендации. Основные положения диссертации подробно освещены в периодической печати, доложены на национальных конгрессах.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям соответствующего государственного стандарта.

Работе присуща внутренняя цельность и законченность. Все положения, выносимые на защиту, нашли отражение и обоснование в диссертационном исследовании.

### **Достоверность полученных результатов**

Выводы и результаты, полученные диссертантом, обоснованы и достоверны, так как опираются на результаты анализа статистического материала и существующие положения медицинской науки. Изученные группы больных общей численностью 73 человека (43 пациента с синдромами предвозбуждения желудочков и 30 – контрольная группа) репрезентативны. Тщательно сформулированные критерии включения и исключения пациентов из исследования позволили однозначно интерпретировать результаты работы. Использовались разноплановые и современные исследовательские методики, при этом выбор их соответствовал задачам, сформулированным диссертантом. Был применен адекватный задачам исследования статистический инструментарий. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования и вытекают из содержания работы. Это позволяет признать достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений, выносимых на защиту.

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

Все результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации являются новыми. Отмечу наиболее значимые результаты, представляющие научную новизну.

Автором впервые изучена экспрессия биомаркеров фиброза, а именно MMP-9, TIMP-1, PICP в сыворотке крови пациентов с синдромом и феноменом WPW в сравнении с больными «идиопатической» фибрилляцией предсердий и практически здоровыми ровесниками.

Несомненный интерес и научную новизну представляют полученные данные о различной экспрессии маркеров обмена коллагена I типа при изучавшихся заболеваниях. Впервые установлено значительное повышение

плазменной концентрации ММП-9, P13P и снижение ТИМП-1 при синдроме WPW по сравнению с феноменом. В процессе проведенного клинического исследования впервые было выявлено, что вид НРС зависит от степени нарушений в системе гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса. Так максимальный дисбаланс в системе факторов регулирующих метаболизм коллагена I типа регистрировался при синдроме WPW, клинически проявляющийся пароксизмами ФП.

Продемонстрирован вклад фиброза в структурно-функциональное и электрическое ремоделирование миокарда. Представленная характеристика состояния метаболизма внеклеточного матрикса при синдроме и феномене WPW и сопоставление полученных результатов с клинко-инструментальными данными позволили сформулировать дополнительные критерии диагностики и прогноза этой группы больных. Автором разработана модель прогнозирования возникновения аритмии на основании анализа плазменных маркеров фиброза, эхокардиографических и электрофизиологических параметров. Опираясь на полученные данные, диссертант предлагает гипотезу, которая может дополнить существующую концепцию патогенеза развития НРС при синдромах преждевременного возбуждения желудочков. Полученные автором результаты, могут являться основой для дальнейшей разработки данного направления современной кардиологии.

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

#### **Значимость результатов для науки и практики**

Полученные в данной работе результаты и положения являются важными для науки и практики. Оценка маркеров миокардиального фиброза позволит расширить наши представления о патогенетических механизмах ремоделирования миокарда и их роли в развитии и прогрессировании НРС при синдромах преждевременного возбуждения желудочков.

В результате проведенного диссертационного исследования, установлены дополнительные критерии диагностики синдромов

предэкзитации желудочков. Показано, что для прогнозирования трансформации феномена WPW в синдром, т.е. развития НРС, может использоваться комбинация результатов показателей уровня ММР-9 и ТИМР-1 в сыворотке крови.

Полученные автором данные позволяют рекомендовать использование новых методик в клинической работе при обследовании и лечении пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков. Практические рекомендации изложены конкретно и четко, что делает целесообразным их использование в практике.

Результаты исследования используются в работе кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы «Ордена «Знак почета», доложены на XI Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим», Московском международном форуме кардиологов, I Съезде терапевтов Приволжского Федерального округа России, Всероссийском научно-образовательном форуме Кардиология 2012, Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии», конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии», конференциях Пермской краевой клинической больницы, итоговых научных сессиях Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера.

По материалам исследования опубликовано 17 печатных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК по медицине, в том числе 2 – в зарубежных. Получена 1 приоритетная справка на изобретение.

Замечаний принципиального характера по оппонированной работе нет.

Вместе с тем, в порядке обсуждения хотелось бы задать ряд вопросов:

1. Известны ли причины перехода феномена WPW в синдром WPW?
2. Были ли случаи, когда при синдроме WPW не было повышения ММР-9, снижения ТИМР-1?
3. Изучался ли клапанный аппарат при ЭХО-КГ и трансмитральный поток?

