

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ФГБУ «Федерального медицинского
исследовательского центра им. В.А.Алмазова»

Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заслуженный деятель науки РФ,

Е.В.Шляхто



2014 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ «Федерального медицинского центра имени В.А.Алмазова» о научно-практической ценности 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 в диссертационный совет Д 208.067.02 на базе ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность диссертационной работы Григориади Н.Е. обусловлена рядом обстоятельств. Фибрилляция предсердий (ФП) зарегистрирована у 1-1,5% населения в промышленно развитых странах Запада, и составляет примерно 1/3 всех аритмий, являясь независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и инсульта. Несмотря на достижения в прогнозировании риска осложнений фибрилляции предсердий, вопросы первичной профилактики аритмии, вероятность ее возникновения и перехода в постоянную форму остаются нерешенными.

Хотя патофизиология ФП изучалась во многих исследованиях, ее механизм остается ясным лишь частично. В качестве патогенеза ФП в настоящее время рассматриваются гемодинамические, электрофизиологические и метаболические процессы. Развитие ФП приводит к структурным и

электрическим изменениям в предсердиях, этот процесс известен под названием ремоделирования. Эти изменения, в свою очередь, в дальнейшем увековечивают рецидивирование и хронизацию этой аритмии. По последним данным, считается, что помимо нарушения электрической активности, ремоделирования миокарда и, как следствие, его гипертрофии и последующей дилатации, иммунное воспаление и кардиальный фиброз являются одними из ключевых аспектов в патофизиологии ФП. При этом остается не ясным, воспаление и фиброз – это следствие кардиальной патологии или один из ее пусковых механизмов. Не до конца понятно, какую роль в патогенезе ФП, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии играют сывороточные и тканевые маркеры фиброза и воспаления, их взаимосвязи со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда, и то, насколько в клинической практике возможно и целесообразно определение данных показателей для уточнения степени выраженности заболеваний и уточнения риска их дальнейшего прогрессирования. Нет убедительных данных о возможностях их участия в прогнозировании течения фибрилляции предсердий у пациентов с различными нозологиями.

Изложенные выше позиции демонстрируют актуальность проведенного клинического исследования, определяют четкую практическую направленность цели и задач работы.

Достоверность основных выводов диссертации подтверждается достаточным количеством пациентов в группах. Всего обследовано 216 человек, из них 130 пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии, 31 - с изолированным течением АГ, 36 пациентов с ИБС без аритмии и 19 – практически здоровых ровесников. У части пациентов производилась биопсия тканей предсердных ушек с последующим морфологическим, морфометрическим и иммуногистохимическим исследованием. Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, стажу АГ, аритмическому анамнезу. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с применением программы «Statistica версия 6.1» и MedCalc Software, версия 12.4.0.

Научная новизна. Автор впервые дал оценку некоторых сывороточных маркеров фиброза и воспаления не только у пациентов с «идиопатической» ФП, на фоне АГ и ИБС, но и при сочетании данных нозологических форм.

Автором установлено, что степень увеличения маркеров фиброза связана со степенью стеноза коронарных артерий, в частности значения матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) нарастают при увеличении степени и количества атеросклеротического поражения коронарных артерий. Выявлен рост цитокинов при пароксизме ФП (С-реактивный протеин и интерлейкин-1 β) и у пациентов с хронической формой ФП в сравнении с персистирующей.

Автором найдены тесные связи между показателями фиброза, воспаления и параметрами структурно-функционального, электрического ремоделирования миокарда. 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 иммуногистохимических исследований. Наиболее значимые изменения найдены у пациентов с ИБС, АГ и ФП.

В работе 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. Автором обозначены количественные значения сывороточных маркёров фиброза и эхокардиографических параметров левого предсердия для прогноза повышенного риска возникновения и хронизации ФП.

Связь диссертационной работы с планом основных работ учреждения. Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России». Номер государственной регистрации 01.2.00305520.

Научно-практическая значимость работы заключается в предлагаемом автором алгоритме определения дополнительных критериев, которые могут участвовать в стратификации риска развития фибрилляции предсердий и

перехода рецидивирующей формы в перманентную у пациентов с идиопатической ФП, АГ и ИБС. Выявлены дополнительные факторы риска прогрессирования ИБС. 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. Все это позволяет выбрать оптимальную терапевтическую стратегию у конкретного пациента.

Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения ГБУЗ «Ордена «Знак Почета» «Пермская краевая клиническая больница» и «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн».

Материалы диссертации используются в учебном процессе со студентами, врачами-интернами и клиническими ординаторами на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности и замечания. Диссертация написана по традиционному плану - введение, обзор литературы (первая глава), характеристика материала и методов исследования (вторая глава), результаты собственных исследований (третья, четвертая, пятая главы), выявление предикторов и прогнозирование возникновения и хронизации аритмии и особенностей течения ИБС (шестая глава), обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы представлен 381 источником (51 отечественными и 330 зарубежными). Материал диссертации изложен на 320 страницах машинописного текста.

Актуальные вопросы затронутой в исследовании проблемы охватывает введение диссертации, в котором четко сформулированы цель и задачи исследования, выдвинуты 5 положений, выносимых на защиту, определены новизна и практическая значимость.

Глава «Обзор литературы» отражает сформировавшееся проблемное видение автора, который критически подходит к вопросу нерешенных задач по изучаемой теме, что в последующем является обоснованием для проведения собственного исследования. Глава, посвященная материалам и методам,

содержит подробную характеристику обследованных больных, дизайна исследования, критериев включения и исключения. Описаны все использованные методы диагностики, методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе приведены результаты сравнительного анализа показателей фиброза и воспаления у больных с «идиопатической» ФП, ФП на фоне ИБС и ФП на фоне АГ с пациентами с изолированным течением АГ, ИБС, а так же практически здоровых. Описаны результаты показателей фиброза и воспаления в зависимости от формы ФП, вида ритма при заборе крови и степени стеноза коронарных артерий. Четвертая глава исследования иллюстрирует особенности эхокардиографических и электрофизиологических параметров, показателей variability ритма сердца и суточного мониторирования АД, их связей с маркерами фиброза и воспаления. Пятая глава посвящена описанию гистологических и иммуногистохимических исследований, проведенных с ушками предсердий и описанию особенностей концентрации маркеров фиброза и воспаления в тканях. Выявленные тенденции стали основой для оценки прогностической значимости маркеров фиброза и воспаления в отношении риска возникновения и прогрессирования ФП, а также выявления особенностей течения ИБС. Построение моделей прогноза описано в шестой главе. Результаты исследований не вызывают сомнений, оценены адекватно.

Помимо текстового описания полученных результатов, данные представлены в виде 53 таблиц и 88 рисунков, что существенно облегчает восприятие материала. При этом автор дает краткое резюме по каждой главе. Диссертация написана грамотным литературным языком, легко и с интересом читается.

В заключении автор проводит детализируемое и сравнительное обсуждение полученных результатов с использованием ранее опубликованных научных данных о сопоставимых исследованиях, что в итоге позволяет говорить о вполне аргументированных выводах, полностью отражающих содержание диссертационного труда.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации обоснованы теоретическими решениями, полученными в работе, и не противоречат известным положениям медицинской науки. Результаты получены с помощью современных методов параметрической и непараметрической статистики.

Основные положения базируются на строго доказанных выводах, согласуются с опубликованными сведениями по данной тематике. Автореферат и 65 публикаций полностью отражают содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы. Полученные результаты рекомендуются для использования в работе кардиологических и терапевтических отделений, занимающихся проблемами нарушений сердечного ритма, с обязательным включением в комплекс обследования лиц, имеющих ФП, ИБС и АГ, эхокардиографии с расширенной оценкой параметров левого предсердия, а также сывороточных показателей фиброза и воспаления с целью ранней диагностики вероятности возникновения или хронизации ФП, а также прогнозирования риска развития стенозов при ИБС. Материалы диссертации рекомендуется использовать в педагогической практике при обучении студентов, интернов и ординаторов.

Заключение

Диссертация Григориади Наталии Евгеньевны «Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда, прогностическая значимость», выполненная при содействии консультантов доктора медицинских наук, профессора, Любовь Михайловны Василец и доктора медицинских наук Владимира Михайловича Щербенева, является самостоятельным завершённым научным исследованием. Тема работы актуальна, полученные данные имеют научную и практическую значимость в решении вопросов тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий как

на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца, так и при «идиопатическом» течении. В диссертационной работе содержится решение актуальной задачи кардиологии – оптимизация и персонализация выбора терапевтической стратегии у пациентов с различными формами ФП.

Диссертационная работа Григориади Н.Е. полностью соответствует требованиям установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 - кардиология.

Отзыв заслушан и одобрен на заседании Ученого совета (протокол № 6 от 18.06.2014 г.).

Заведующий НИО аритмологии

ФГБУ ФМИЦ имени В.А.Алмазова,

Минздрава России

доктор медицинских наук



Д.С.Лебедев

Подпись Д.С. Лебедева заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ ФМИЦ имени В.А. Алмазова

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин

15.08.2014

(197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, тел. +7 (812) 702-37-06,
e-mail: lebedevdmitry@mail.ru)