

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора Е.И. Тарловской о диссертации Кривой Анны Анатольевны «Сывороточные маркеры фиброза миокарда, их диагностическая и прогностическая роль в развитии нарушений ритма сердца при синдромах предэкзитации желудочков», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология в специализированный диссертационный совет Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Актуальность исследования**

Актуальность настоящего исследования обусловлена, прежде всего тем, что речь идет о молодых пациентах, которые имеют генетически детерминированный вариант аномалии проводящей системы сердца. Во многих случаях (в особенности, у грудных детей) синдром Wolff-Parkinson- White (WPW) появляется с первых дней жизни, доказывая, таким образом, что аномалия в этих случаях врожденная. Об этом сообщали в своих работах P. Zetterqvisti соавт. (1978), которые отметили электрокардиографические признаки синдрома WPW у 5 членов одной семьи в четырех ее поколениях. D. Benneti соавт. (1978) наблюдали синдром WPW у близнецов (аутосомно- доминантный тип наследования). При некоторых наблюдениях (Oehnell- Laham, 1979г) был доказан наследственный и семейный характер синдрома (многие случаи были отмечены в одной и той же семье). Согласно мнению этих авторов, передача происходит аутосомно-рецессивным образом. Синдром WPW как наследственная аномалия проводящей системы сердца, рассматривается и в настоящее время (FinstererJ, StollbergerC, GattererE, JakubiczkaS. 2014г).

Однако, нередко сочетания синдрома WPWc другими сердечными аномалиями: дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тетрадой Фалло, синдромами Марфана, Элерса — Данло, пролапсом митрального клапана, синдромом ранней реполяризации желудочков. Сообщения об этом появились достаточно давно (Бокерия JLA., 1984; Воробьев И. П. и др., 1988). Еще E. Chung(1977) сообщил, что врожденные (наследственные) дефекты сердца можно обнаружить у 30% больных, имеющих на ЭКГ признаки синдрома WPW.

В свое время В. С. Смоленский и соавт. (1988) привлекли внимание к фенотипическим особенностям, присущим лицам с синдромом WPW («воронкообразная грудь», «прямая» спина, плоскостопие, чрезмерная подвижность суставов, высокое, «готическое» небо, неправильный прикус и др.). Этот симптомокомплекс рассматривается как проявление соединительнотканной дисплазии (Фомина И. Г. и др., 1988; ChildA., 1986).

В диссертации профессора Ирины Георгиевны Фоминой (1991г.) была высказана гипотеза о наличии взаимосвязи между синдромом предвозбуждения желудочков и легкими формами генерализованного заболевания соединительной ткани. Некоторые авторы даже относят синдром WPWi синдром ранней реполяризации желудочков к одному из кардиальных признаков дисплазии соединительной ткани, так как он часто сочетается с пролапсом митрального клапана и дополнительными хордами в в левом желудочке (А.В.Михайлова, 2005г.).

Согласно национальным рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение», (2012г.) нарушения сердечного ритма и проводимости - частый спутник различных наследственных нарушений соединительной ткани. В основе развития аритмий при этих состояниях лежат как аномалии структуры и функции проводящей системы сердца (дисфункция синусового узла и синоатриальной зоны, добавочные проводящие пути и межфасцикулярные соединения), так и

те гемодинамические нарушения, которые возникают при регургитации крови из-за пролапса клапанов. Следует помнить, что предупреждение внезапной сердечной смерти при наследуемых синдромах должно сводиться к своевременной диагностике моногенных наследственных нарушений соединительной ткани, конкретных диспластических фенотипов, выявлению у них сосудистых аномалий и, прежде всего, расширения аорты, а также клинически значимых аритмий.

Таким образом, изучение состояния обмена коллагена у пациентов с синдромом WPW имеет большое научное и практическое значение. Особенно в контексте стратификации риска трансформации феномена в синдром WPW, в возникновении фибрилляции предсердий, наиболее опасного нарушения ритма сердца у таких пациентов. Проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции интерстициального коллагена, безусловно, является золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза. Однако, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в том случае, если биоптаты взяты как минимум из 5 участков левого желудочка

Исследование сывороточных маркеров обмена коллагена также является одним из наиболее доступных и информативных методов определения нарушений фиброгенеза.

Учитывая вышеизложенное, актуальность работы Кривой А.А. «Сывороточные маркеры фиброза миокарда, их диагностическая и прогностическая роль в развитии нарушений ритма сердца при синдромах предэкзитации желудочков» определяется необходимостью совершенствования своевременной стратификации риска пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков с целью оптимизации тактики ведения и уменьшения неблагоприятных исходов заболевания.

### **Достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа Кривой А.А. характеризуется достаточным количеством пациентов, прошедших всестороннее комплексное исследование (73 человека).

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, также доказывается обеспечением работы широким арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального и статистического анализа. Исследование выполнено на современном научно-методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами. Работа отличается тщательным подбором материалов и методов исследования, позволяющих рассмотреть сложные, дискуссионные вопросы изучаемой проблемы. Несомненным достоинством работы являются ее результаты, позволяющие прогнозировать превращение феномена в синдром и возникновение фибрилляции предсердий.

Все полученные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Выводы, заключающие диссертационную работу, основаны на результатах проведенных исследований и логично вытекают из материалов диссертации и полностью соответствуют поставленной цели и задачам. 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**

Автором проанализированы сывороточные биомаркеры синтеза и деградации коллагена (ММР-9, TIMP-1, карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа) у пациентов с синдромом и феноменом WPW. Выявлено, что при синдроме WPW наблюдается более выраженный дисбаланс в процессах синтеза и деградации коллагена, чем при феномене, что может являться одним из факторов аритмогенеза у данных больных. В процессе проведенного клинического исследования впервые было

установлено, что вид аритмии зависит от степени нарушений в системе гомеостаза внеклеточного матрикса. Так максимальный дисбаланс серологических биомаркеров регистрировался при синдроме WPW и фибрилляции предсердий (ФП). В работе впервые четко обозначены количественные значения показателей фиброгенеза для прогноза повышенного риска развития аритмий, в частности ФП, у пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков.

В работе впервые установлена взаимосвязь изучаемых маркеров синтеза и деградации коллагена с параметрами длительного мониторинга ЭКГ (количеством эпизодов и видом НРС), эхокардиографического (параметрами левого и правого предсердий) и электрофизиологического исследований (продолжительности эффективных рефрактерных периодов) у пациентов с синдромом и феноменом WPW.

На основании полученных результатов собственных исследований логично выстроена оригинальная авторская гипотеза о роли наследственных нарушений соединительной ткани в аритмогенезе при синдроме WPW.

Диссертация написана в классическом стиле и включает введение, обзор литературы, 3 главы собственных результатов исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками. Список литературы включает 187 наименования работ, из которых 115 иностранных авторов. Глава «Обзор литературы» имеет современное отражение проблемы синдромов преэкситации желудочков, а именно прогнозирования развития НРС. При этом автор критически подходит к вопросу нерешенных задач по изучаемой теме, что в последующем является обоснованием проведения собственного авторского исследования.

Дизайн работы прост, логичен, тип его оптимален для решения поставленной цели и задач работы. Методы исследования описаны подробно и являются современными. Объем фактического материала достаточен и представлен 73 пациентами, из них 16 человек с феноменом WPW и 27

синдромом, из которых 13 имеют рецидивирующую форму ФП, а 30 составили группу сравнения. Собственные данные изложены в 3, 4 и 5 главах. Помимо описания полученных результатов, автор представил данные в виде таблиц и диаграмм. Корректность и достоверность данных базируется на адекватном статистическом анализе.

В главе «Обсуждение» автор проводит детальное сравнение полученных результатов с данными других исследователей, что в итоге позволяет говорить о хорошо аргументированных выводах, которые отражают содержание диссертационной работы. 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**

Научная значимость диссертационной работы соискателя заключается в том, что на основании результатов клинического исследования больных синдромами предэкситации желудочков предложены новые методы клиникалабораторного обследования данных пациентов, а именно определение уровня сывороточного уровня ММР-9, TIMP-1 и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа. Предложенный автором метод оценки обмена коллагена внеклеточного пространства, может обладать прогностической ценностью в отношении развития суправентрикулярных тахикардий, в том числе и ФП. Четко обозначенные количественные значения маркеров фиброгенеза для прогноза риска развития аритмий у пациентов с синдромом предэкситации желудочков определяют практическую значимость исследования. Уточнение взаимосвязи сывороточных концентраций маркеров синтеза и деградации коллагена с клиническими параметрами пациентов с синдромом WPW, по мнению соискателя, должно способствовать совершенствованию и индивидуализации программы обследования и лечения таких больных. Результаты проведенных исследований составили основу практических рекомендаций.

Материалы диссертации изложены в 17 научных публикациях, 9 из которых представлены в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине, в том числе 2 - в зарубежных. Получена 1 приоритетная справка на изобретение. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний по оппонированной работе нет.

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

1. Считаете ли вы, что синдром WPW относится к наследственным нарушениям соединительной ткани и может рассматриваться в рамках национальных клинических рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение», 2012г.?
2. Оценивались ли пациенты согласно признакам (маркерам), лежащих в основе диагностики наследственных нарушений соединительной ткани и принятых в России алгоритмов диагностики отдельных синдромов и фенотипов в соответствии с общепринятыми в мировой медицинской практике?
3. Как вы объясняете тот вариант нарушения обмена коллагена, который вы обнаружили у пациентов с синдромом WPW: наряду с повышением уровня карбокситерминального пропептида проколлагена I типа, что является маркером синтеза коллагена I типа, наблюдается повышение уровня ММГ1-9, маркера деградации коллагена и снижение уровня маркера угнетения деградации коллагена (ТИМП-1)?
4. Как вы считаете, в итоге, у пациентов с синдромом WPW на фоне наследственного нарушения соединительной ткани какой вариант ре моделирования камер сердца имеет место: вследствие высокой

активности ММП происходит ремоделирование, выражающееся в дилатации камер сердца и снижении систолической функции или если преобладает прогрессирующее увеличение содержания коллагена I типа, происходит повышение жесткости миокарда, нарастание диастолической дисфункции и ремоделирование сердца без дилатации камер?

### **Заключение**

Диссертация Кривой А.А. «Сывороточные маркеры фиброза миокарда, их диагностическая и прогностическая роль в развитии нарушений ритма сердца при синдромах предэкзитации желудочков», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и выполненная под руководством д.м.н., профессора Л.М. Василец, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной исследовательской работой, которая содержит новый взгляд на процессы аритмогенеза при синдромах предвозбуждения желудочков, а также оптимизацию своевременной стратификации риска врожденных аритмологических синдромов. В ней решается актуальная медико-социальная задача по выявлению возможных новых предикторов развития наджелудочковых тахиаритмий, в том числе фибрилляции предсердий, при синдроме WPW. Результаты, полученные в ходе исследования, представляют возможность выбора тактики ведения данных пациентов в пользу немедленного хирургического или медикаментозного лечения. Работа имеет научную новизну и значение для практического здравоохранения.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования, диссертация Кривой А.А. соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (в соответствии с пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842), а её автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Официальный оппонент  
доктор медицинских наук,  
профессор кафедры внутренних болезней  
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная  
медицинская академия»

Минздрава России



Екатерина Иосифовна Тарловская

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

Ученый секретарь

ГБОУ ВПО Нижегородская ГМА

Минздрава России

Доктор биологических наук

“ 17 ” декабря 2014г



Н.Н.Андреева

Почтовый адрес 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;  
телефон +7-831-439-09-43; адрес электронной почты  
[rector@gma.nnov.ru](mailto:rector@gma.nnov.ru)