

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Фетисовой Надежды Владимировны
«ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ
ИНФАРКТМ МИОКАРДА»

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.04 – внутренние болезни

В мире наблюдается постепенное накопления пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда. Эти пациенты имеют повышенный риск возникновения сердечной недостаточности. Диагностика постинфарктного ремоделирования, как пускового фактора развития и прогрессирования сердечной недостаточности входит в число наиболее актуальных задач здравоохранения, имеющих медицинскую и социальную значимость. Стратификация пациентов с учетом риска развития сердечной недостаточности и неблагоприятного исхода обуславливает эффективность последующего ведения пациентов.

Диссертационная работа Фетисовой Надежды Владимировны «Прогнозирование различных типов ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда» посвящена изучению основных компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани для разработки критериев прогнозирования развития различных типов ремоделирования левого желудочка у больных крупноочаговым инфарктом миокарда.

В основу работы положено комплексное динамическое изучение содержания в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, продуктов синтеза и деградации коллагена, а также сульфатированных гликозаминогликанов на прогноз неблагоприятного течения постинфарктного ремоделирования у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда.

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений и состоит в том, что диссертантом впервые в логической взаимосвязи изучены особенности метаболизма основных компонентов внеклеточного матрикса миокарда у больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда в зависимости от различных типов постинфарктного ремоделирования. Установлено, что формирующиеся в раннем постинфарктном периоде различные типы ремоделирования левого желудочка в большинстве случаев длительно сохраняются в течении трехлетнего наблюдения. Существенный дисбаланс уровней в крови матриксной металлопротеиназы-9 и специфичного для нее ингибитора металлопротеиназ-1, изменения сывороточного содержания уровней карбокситерминального пропептида проколлагена 1 типа и телопептида коллагена 1 типа, а также сульфатированных гликозаминогликанов связаны с вариантами геометрической перестройки левого желудочка. Серьёзным новаторством работы стала разработка критериев прогнозирования поздних кардиогемодинамических нарушений у больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда на основании лабораторных исследований, проведенных в раннем постинфарктном периоде.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в том, что автором расширены научные знания о закономерностях течения репаративных процессов после острого крупноочагового инфаркта миокарда с учетом изменений компонентов экстрацеллюлярного матрикса сердечной мышцы и формирования различных типов ремоделирования левого желудочка.

Практическая значимость работы обоснована тем, что разработана модель прогнозирования варианта течения позднего ремоделирования левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда, а также уточнены показатели и сроки их изучения для прогнозирования типа постинфарктного ремоделирования и возможной коррекции терапии. Сформулированные в работе положения и практические рекомендации внедрены в работу

кардиологических отделений ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы, ГУЗ «Краевая клиническая больница», используются в учебном процессе на кафедрах терапии ФПК и ППС, госпитальной и факультетской терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Обоснованность и достоверность сформулированных в результате проведённого исследования 6 выводов, а также логичность положений выносимых на защиту и вытекающих из них практических рекомендаций обеспечиваются выборкой из 51 пациента с острым крупноочаговым инфарктом миокарда в совокупности с хорошо спланированным дизайном и полной клинической характеристикой больных и представляет собой результат решения актуальной задачи прогнозирования течения позднего постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

Исследование проведено по плану, отвечающему современным научным требованиям. Представленная выборка пациентов, инструментальные и лабораторные методы исследования являются достаточными для решения поставленных задач, формулировки выводов и рекомендаций. Выполнено комплексное обследование включенных больных, состоящее из тщательного анализа жалоб, анамнезов жизни и настоящей болезни; объективного обследования, проведения ряда общепринятых лабораторных и инструментальных исследований; современных инструментальных (эхокардиография) и лабораторных (матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1, карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа, карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, сульфатированные гликозаминогликаны) методик. Отмечается высокий методический уровень проведенных исследований, проанализировано достаточное количество фактического клинического материала.

Проведенная статистическая обработка материала осуществлена при помощи современных математических аналитических программ. Выносимые на защиту положения в полной мере обоснованы автором. Выводы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из содержания работы и достаточно аргументированы. Практические рекомендации с некоторыми оговорками могут быть использованы в клинической практике. Работа апробирована на конференциях разного уровня. По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (1 из них в Scopus), получено 1 свидетельство регистрации программы для ЭВМ. Объем рукописи соответствует требованиям к научно-исследовательским работам.

Автореферат оформлен согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Его содержание соответствует основным положениям диссертации.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация построена в традиционном стиле, изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, литературного обзора, методов и материалов, результатов исследования, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Содержит 22 таблицы и 27 рисунков, иллюстрирующих представленные данные.

Во введении автор убедительно и логично обосновала необходимость и актуальность диссертационной работы. В соответствии с четко поставленной целью определены задачи исследования. Отражена научно-практическая значимость и сформулированы положения, выносимые на защиту. Освещены публикации по теме диссертации.

В первой главе описано состояние проблемы, показана роль различных молекул и клеток в формировании постинфарктного ремоделирования, взаимосвязи между патологическим ремоделированием левого желудочка и течением сердечной недостаточности, особенностям течения репаративных процессов. Отдельная часть обзора посвящена внеклеточному матриксу сердца и его изменениям при инфаркте миокарда. Показана степень изученности и причины, побудившие проводить исследование.

С точки зрения полноты можно было бы описать влияние гормонов и центральной нервной системы на процессы ремоделирования и динамику матрикса, но исследование не предусматривало оценку данных влияний, поэтому данная информация не вошла в главу.

В главе 2 описаны критерии отбора и исключения пациентов из исследования, методы лабораторной диагностики, методы выделения типов ремоделирования с позиции существующих стандартов, методы статистического анализа данных. Выбранные материал и методы исследования соответствуют поставленным задачам. Пациентам проводилась электрокардиография, трансторакальная эхокардиография (дважды с учетом динамики наблюдения), исследование содержания в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, продуктов синтеза и деградации коллагена, сульфатированных гликозаминогликанов согласно фазовому течению процессов репарации. В работе был применён нелинейный регрессионный анализ и оценка его эффективности при помощи ROC-анализа.

В 3-й главе описываются результаты обследования 51 больного с острым передним инфарктом миокарда, которым в 80% случаев был выполнен тромболизис, эффективность которого составила 63%. Оценка ремоделирования повторялась через 3 года. Проанализированы клинические и кардиогемодинамические особенности у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом среди групп с различными вариантами постинфарктного ремоделирования левого желудочка. В векторе структурно-

функциональных параметров сердца изучены в динамике изменения содержания в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, продуктов синтеза и деградации коллагена, сульфатированных гликозаминогликанов. Проанализированы достигнутые конечные точки у исследуемых пациентов за период 3-х летнего наблюдения (выраженность стенокардии и сердечной недостаточности).

Полученная формула вычисления прогностического коэффициента типа позднего ремоделирования левого желудочка требует оценки 6 предикторных не рутинных лабораторных показателей в разные периоды течения ОИМ, что мало приемлемо для практического здравоохранения. Однако понимание участия этих маркёров процессов тканевого синтеза-распада в процессе формирования рубца, а, следовательно, геометрии левого желудочка и ХСН может пролить свет на возможности поиска и дальнейшего изучения специфических блокаторов негативных вариантов ремоделирования сердца. В настоящее время пересматриваются позиции бета-блокаторов в лечении пациентом, перенёсших ОИМ без стенокардии и с нормальной фракцией выброса. При этом бета-блокаторы способны уменьшать напряжение миокарда, а, следовательно, продолжающееся повреждение сердечной мышцы. Было бы интересно оценить их влияние на маркёры процессов тканевого синтеза-распада. Кроме того, осталась не изученным связь вышеуказанных маркёров с вероятностью возникновения непосредственно ХСН. Такая формула была бы интересней практическому здравоохранению для индивидуализации лечения направленного на профилактику ХСН.

При обсуждении полученных результатов (глава 4) умело использована современная отечественная и зарубежная литература, проведен глубокий анализ результатов, полученных в ходе исследования. Определены векторы дальнейших исследований в данном направлении.

Полученные в ходе проведенных исследований результаты обобщены в выводах и практических рекомендациях.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями п. 9 «Положения...» ВАК, написана грамотным литературным языком. Результаты изложены последовательно. Автором разработана модель прогнозирования варианта течения позднего ремоделирования левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда. Получены ценные выводы, даны практические рекомендации.

Исследование заложило фундамент для дальнейших научных исследований, оно открывает новые горизонты для исследований, и разработки новых подходов профилактике сердечной недостаточности у больных перенёсших острый инфаркт миокарда.

Изучение показателей обмена соединительной ткани у больных с высокой вероятностью развития ХСН – важное направление поиска новых путей профилактики ХСН. Эластичность постинфарктного рубца определяется его составом. Вероятно, существует какое-то оптимальное соотношение эластина и коллагена разных типов. Полученные результаты об индивидуальных различиях в метаболизме соединительной ткани открывают перспективу поиска наиболее удачных вариантов, а в дальнейшем, возможно, и управления метаболизмом соединительной ткани.

Слабой стороной работы явилось отсутствие включения в исследования пациентов с чрескожными коронарными вмешательствами. Знание особенностей коронарной анатомии и степени реваскуляризации могло быть использовано при объяснении полученных результатов.

В целом представленная диссертация формирует подробное представление о динамике показателей обмена соединительной ткани у больных с острым инфарктом миокарда и ассоциации этих процессов с разными типами ремоделирования левого желудочка, решая важную медицинскую задачу.

Теперь следует остановиться на **замечаниях** к работе.

1. Третье положение, выносимое на защиту, «У больных острым крупноочаговым инфарктом миокарда изменения в крови С-терминального пропептида проколлагена 1 типа, сульфатированных гликозаминогликанов и С-терминального телопептида коллагена 1 типа зависят от различных типов постинфарктного ремоделирования левого желудочка», выглядит, как указание на наличие причинно-следственных взаимосвязей между типами ремоделирования и изменениями концентрации данных веществ в крови. Но такие взаимосвязи не изучались, а получена только ассоциация между рассматриваемыми процессами, о чём и следовало сказать.

2. Анализируя группу больных с передним инфарктом миокарда, автор приходит к заключению, что «ОИМ передней локализации в исследуемых группах встречался чаще у мужчин в 63% (n=32), чем у женщин 37 % (n=19)». Но следует отметить, что критерием включения в исследования была передняя локализацией острого инфаркта миокарда. Поэтому можно лишь констатировать, что женщин в исследование набрали меньше, чем мужчин.

3. В процессе изложения материала автор часто указывает на «благоприятность» гипертрофического типа ремоделирования. Но есть исследования, утверждающие обратное. Так в исследовании VALIANT было показано, что концентрическая гипертрофия ассоциирована с наихудшим прогнозом у больных, перенесших ОИМ [Verma A, Meris A, Skali H, et al. JACC Cardiovasc Imaging. 2008 Sep;1(5):582-91].

4. Вторая практическая рекомендация о более «агрессивной» нейрогуморальной блокаде в раннем периоде инфаркта миокарда у больных с большей вероятностью «неблагоприятного» ремоделирования напрямую не вытекает из проведённого исследования, к тому же для определения этой вероятности потребуется ждать 10-12 дней, а это уже начало подострого периода. Однако если спустя 10-12 дней от развития острого инфаркта миокарда у больного, получавшего ИАПФ и бета-блокаторы выявляется высокая вероятность развития ХСН, то, возможно, такому больному нужно подключить блокаторы минералокортикоидных рецепторов и перевести его с

ИАПФ на сакубитрил/вальсартан. Но это только предположение, требующее дальнейших исследований.

В процессе знакомства с диссертацией возникли следующие **вопросы**:

1. Группы по ремоделированию сердца были сопоставимы по частоте применения тромболизиса, но отличались по уровню КФК. Было бы интересно сравнить их по частоте успешного тромболизиса. Есть ли эти данные в материалах исследования? Имелась ли связь между успешностью тромболизиса и уровнями/динамикой показателей обмена соединительной ткани?
2. Почти все пациенты имели стенокардию, которая через 3 года имела тенденцию к большей выраженности, но данные о проведении реваскуляризирующих вмешательств у больных отсутствуют. Были ли случаи реваскуляризации в течении 3 лет среди исследованных больных? Если были, то как это отразилось на процессах ремоделирования?

Заключение

Диссертация Фетисовой Надежды Владимировны «Прогнозирование различных типов ремоделирования левого желудочка у больных инфарктом миокарда», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи по исследованию особенностей течения постинфарктного ремоделирования левого желудочка и прогноза хронической сердечной недостаточности у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда.

Полученные научные результаты соответствуют п. 2 «изучение особенностей клиники и течения патологии внутренних органов с использованием разнообразных клинико-лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и

других методов исследований» и п. 3 «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта специальности 14.01.04 - внутренние болезни (медицинские науки).

Таким образом, диссертация Фетисовой Надежды Владимировны по актуальности, научной новизне, практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «внутренние болезни».

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России, доктор медицинских наук (специальность: 14.01.05- кардиология), доцент

Штегман Олег Анатольевич



«19» апреля 2021г.

Подпись д.м.н., доцента О.А. Штегмана заверяю:

Специалист управления кадров ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого



Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд.1, телефон приемной ректора: +7(391) 220-13-95, E-mail: cvb2@list.ru