

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертационную работу Сизовой Ольги Анатольевны
«Жирнокислотный состав липидов сыворотки крови и
электрофизиологические особенности сердечного ритма в
прогнозировании жизнеопасных аритмий при терминальной
хронической почечной недостаточности», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Патология почек, наряду с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет, занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, а также смертности. Взаимосвязь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание клиницистов. Почечная дисфункция может развиваться вследствие сердечно – сосудистой патологии, а может явиться причиной кардиоваскулярных нарушений.

Нарушения ритма сердца и хроническая болезнь почек (ХБП) – взаимообусловленные и утяжеляющие друг друга патологические процессы. В связи с увеличением продолжительности жизни больных на заместительной почечной терапии проблема профилактики возникновения аритмий, прогрессирования сердечно – сосудистых осложнений у диализных пациентов становится весьма актуальной. Между тем анализ литературы демонстрирует отсутствие единого мнения о факторах, способствующих развитию сердечных аритмий, о возможностях их профилактики и лечения у пациентов с ХБП.

Основными факторами, ассоциированными с развитием аритмий сердца у больных с почечной недостаточностью, являются кардиотоксическое влияние уремических токсинов, оксидативный стресс, артериальная гипертензия, анемия, гипертрофия левого желудочка,

хроническая перегрузка объемом с формированием диастолической дисфункции, а также электролитные нарушения, гиперурикемия и гиперпаратиреоз. У диализных пациентов, помимо традиционных факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний, в том числе и аритмий, появляются и факторы, ассоциированные с диализом: повторяющееся влияние экстракорпорального кровотока на миокард во время каждой процедуры гемодиализа; интрадиализная артериальная гипотензия; легочная гипертензия, в формировании которой принимает участие функционирующая артериовенозная фистула и др. Во время гемодиализа воспаление и активность РААС ингибируют барорефлекс, усиливают симпатическую активность, тем самым повышая риск аритмий сердца.

Таким образом, при ХБП формируются множественные взаимосвязанные факторы, приводящие к кардиальному поражению, одним из проявлений которого являются нарушения сердечного ритма. Проблема возникновения аритмий, в особенности опасных для жизни, диктует необходимость исследований, посвященных поиску факторов и механизмов развития аритмий, воздействие на которые позволит оптимизировать ведение пациентов с ХБП, способствовать профилактике тяжелых сердечно – сосудистых осложнений, а значит, увеличению продолжительности жизни пациентов с ХБП.

В связи с этим исследование Сизовой О.А., посвященное изучению жирнокислотного состава липидов сыворотки крови и электрофизиологических особенностей сердечного ритма в прогнозировании жизнеопасных аритмий при терминальной хронической почечной недостаточности, является актуальным, имеющим большое научное и практическое значение.

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

Работа основана на обследовании 88 пациентов с хронической почечной недостаточностью, в том числе, 50 больных с терминальной

хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, и 38 больных с III стадией хронической болезни почек (группа клинического сравнения). У всех включенных в исследование подробно изучены анамнестические, клинические данные, электрофизиологические параметры работы сердца и показатели обмена жирных кислот липидов сыворотки крови. Достаточное количество фактического материала, применение известных высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов исследования, выполненных на сертифицированном оборудовании, рациональный выбор корректных методов статистического анализа позволили автору диссертации получить убедительные данные о роли нарушений жирнокислотного обмена миокарда, взаимосвязанных с изменениями электрофизиологических показателей сердечного ритма, в происхождении жизнеугрожающих желудочковых аритмий у пациентов с ТХПН, находящихся на гемодиализе.

Научная новизна фактов, полученных соискателем в ходе работы, не вызывает сомнений. Впервые установлено наличие у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом, характеризующегося повышением уровня неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови, снижением содержания глицерола и ростом коэффициента НЭЖК/глицерол, а также увеличением содержания насыщенных жирных кислот (ЖК) липидов плазмы крови и уменьшением содержания полиненасыщенных ЖК за счет α -линоленовой и арахидоновой кислот. Установлено важное значение нарушений жирнокислотного обмена, оказывающих кардиотоксическое действие, в повышении эктопической активности миокарда и происхождении желудочковых аритмий у данной категории больных. Выявлена взаимосвязь нарушений жирнокислотного состава крови с изменениями электрофизиологических параметров сердца: снижением общей variability ритма сердца, активацией симпатического звена вегетативной нервной системы, увеличением продолжительности и

дисперсии интервала QT, появлением поздних потенциалов желудочков, а также наличием частой желудочковой экстрасистолии в данной когорте пациентов.

В многофакторной регрессионной модели установлено, что увеличение общего содержания НЭЖК, увеличение отношения насыщенных жирных кислот к ненасыщенным, гиперкалиемия, снижение содержания арахидоновой кислоты, увеличение отношения LF/HF, дисперсии интервала QT, показателя TotQRSF и показателя LAS40 являются независимыми факторами риска возникновения фатальных желудочковых аритмий у больных с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе.

Диссертация Сизовой О.А. не содержит заимствованного материала без ссылки на автора и источник заимствования, а также результатов научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Таким образом, достаточный объем исследования, корректный дизайн, выбор современных методов исследования в полном соответствии с обозначенными целью и задачами, адекватный статистический анализ позволяют сделать заключение о том, что полученные автором результаты решают все поставленные задачи, сделанные на основании полученных данных выводы являются доказательными и достоверными, практические рекомендации аргументированными, положения, выносимые на защиту, обоснованными.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Основными результатами работы являются сделанные автором выводы о распространенности и характере нарушений ритма, патогенетических аспектах их возникновения у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе. Теоретическая значимость работы обусловлена установлением роли нарушений обмена жирных кислот липидов крови в происхождении жизнеугрожающих аритмий при данной патологии. Показано кардиотоксическое влияние накапливающихся в результате усиленного липолиза жирных кислот на увеличение эктопической активности

кардиомиоцитов. Обозначена важная роль снижения общей вариабельности ритма сердца и увеличение активности симпатической составляющей вегетативной нервной системы в происхождении частой желудочковой экстрасистолии в данной когорте пациентов. Изменения параметров электрической нестабильности миокарда при указанной патологии могут служить предикторами фатальных желудочковых аритмий.

С точки зрения практической значимости, результаты диссертационной работы Сизовой О.А. способствуют усовершенствованию индивидуализированного подхода к ведению пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. Предложенные критерии ранней диагностики и прогнозирования развития фатальных желудочковых аритмий могут применяться в практическом здравоохранении с целью выделения групп высокого риска развития данных осложнений.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в качестве обучающего материала на кафедрах терапевтического профиля, кафедрах функциональной диагностики, а также в специализированных учреждениях здравоохранения.

Оценка содержания работы, ее завершенности в целом

Диссертация О.А. Сизовой построена по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком: включает разделы: введение, обзор литературы, главу описания материалов и методов исследования, главу результатов собственных исследований, главу обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы и список сокращений. Список литературы представлен 213 цитируемыми работами, 125 из которых на русском и 88 на английском языке. Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 24 таблицами.

Введение, согласно требованиям ВАК РФ, содержит сведения об актуальности темы проведенного исследования, цели, задачах, степени

разработанности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, основных положениях диссертации, выносимых на защиту, внедрении результатов в практику. Цель и задачи сформулированы четко. Материалы диссертации обсуждены, в том числе на конференциях всероссийского уровня с международным участием. По материалам исследования опубликовано 11 публикаций, из них 3 – в журналах, входящих в перечень ВАК РФ.

Обзор литературы актуален, отражает современное состояние вопроса о проблеме поражения сердечно-сосудистой системы, в частности, распространенности и клинико-патогенетических аспектов нарушений ритма сердца у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение методом гемодиализа. Автором отмечена недостаточность сведений о вкладе изменений энергетического обмена миокарда в происхождение желудочковых аритмий, подчеркнута необходимость комплексного изучения метаболических и электрофизиологических параметров миокарда у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе. Обзор логичен, характеризуется последовательностью изложения, тщательным анализом сведений зарубежных и отечественных исследователей по данной проблеме, подведением промежуточных итогов в каждом сегменте анализа научных данных. На основании приведенной информации автор создает убедительные теоретические предпосылки для собственного исследования.

Во второй главе представлена подробная клиническая характеристика больных, четко продуманы и выверены критерии включения и исключения. В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Для обработки полученных результатов применен современный статистический аппарат, в том числе – многофакторный регрессионный анализ. Материалы и методы исследования изложены достаточно подробно и грамотно.

В главе собственных исследований проанализированы протоколы холтеровского мониторирования ЭКГ, электрокардиограммы высокого разрешения, оценки дисперсии интервала QT, поздних потенциалов желудочков, описаны выявленные в ходе исследования особенности variability ритма сердца и показатели электрической нестабильности миокарда у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе. Приведены данные выполненного исследования жирнокислотного состава липидов сыворотки крови, описаны установленные взаимосвязи нарушений обмена жирных кислот с изменениями клинико-инструментальных показателей. Прделав большой объем клинической работы и статистической обработки, соискатель методом многофакторного регрессионного анализа выявила предикторы развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе.

Обсуждение результатов исследования написано интересно и содержательно, интегрирован воедино анализ полученных автором данных и актуальные литературные сведения, что демонстрирует способность автора к последовательным, логичным рассуждениям, обобщению материала диссертации и полное владение информацией по теме исследования. Сформулированные автором выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логичны и обоснованы. Диссертационная работа носит законченный характер. Автореферат содержит основные положения и выводы диссертационной работы.

Замечаний принципиального характера к работе нет. В числе замечаний непринципиального характера можно отметить следующее. В работе имеются единичные опечатки, неудачные стилистические обороты. В таблице 4 среди заболеваний почек, послуживших причиной почечной недостаточности, указана IgA нефропатия (1 пациент). Эта патология является одним из морфологических вариантов хронического гломерулонефрита, и при наличии в таблице строки «гломерулонефрит» (52 пациента) не требует отдельного обозначения. В таблице 6 неверно указаны

единицы измерения фосфора крови (не липидного фосфора) – моль/л, правильное – мг/дл.

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление. При анализе работы возникли следующие вопросы, которые считаю целесообразным обсудить с автором:

1. В обзоре литературы Вы указали на результаты некоторых исследований, обнаруживших после процедуры гемодиализа существенные изменения вариабельности сердечного ритма, «появление либо увеличение количества экстрасистол ... на фоне снижения суммарного показателя вариабельности и уменьшения параметра суммарной мощности спектра». Обнаружили ли Вы подтверждение этих изменений?

2. Несмотря на то, что определение связи изучаемых Вами метаболических и электрофизиологических механизмов развития аритмий сердца с характеристиками диализотерапии (длительность, наличие и выраженность нефрогенной анемии, вторичного гиперпаратиреоза, белково – энергетической недостаточности и др.) не являлось задачей исследования, не сложилось ли у Вас впечатление о существовании такой связи?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Сизовой О.А. «Жирнокислотный состав липидов сыворотки крови и электрофизиологические особенности сердечного ритма в прогнозировании жизнеопасных аритмий при терминальной хронической почечной недостаточности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной научной задачи по изучению роли нарушений жирнокислотного обмена и изменений электрофизиологических параметров сердца в возникновении и прогнозировании жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, что соответствует п. 2 -

изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследования и п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни. По актуальности, объему и новизне полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., профессор

20 апреля 2020 года



Орлова Галина Михайловна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, +7(3952)24-38-25, rektorat@ismu.baikal.ru

Подпись профессора Орловой Галины Михайловны заверяю

Начальник отдела кадров

Подпись <i>Орловой Г.М.</i> удостоверяю
Специалист по кадровой работе
<i>Л.В. Кузнецких</i>
« 20 » 04 2020 г.



Кузнецких Л.В.