

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора
Курлянской Елены Константиновны

на диссертацию Марины Чеславовны Матюкевич «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки,
по которым она представлена к защите**

Диссертационное исследование на тему «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка» посвящено актуальной проблеме здравоохранения – выявлению предикторов прогрессирования сердечной недостаточности и острых сердечно-сосудистых событий у тяжелой группы кардиологических пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной систолической функцией левого желудочка, постоянной формой фибрилляции предсердий и желудочковыми нарушениями ритма. По поставленным цели, задачам, объекту, предмету и методам исследования работа соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной на протяжении последних десятилетий, поскольку число пациентов с этим синдромом неуклонно растет. Несмотря на существенные успехи в схеме базисной терапии пациентов с ХСН, риск неблагоприятного исхода остается высоким. Кроме того, изменяется и портрет пациента с ХСН, с совершенствованием методов лечения острых коронарных событий отмечается увеличение роли хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) как причины ХСН.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из распространенных патологий в структуре сердечно-сосудистой коморбидности при ХСН. Наличие ФП у больных с ХСН сопровождается структурным и электрофизиологическим ремоделированием предсердий, что приводит к нарушению гемодинамики,

снижению эффективного сердечного выброса за счет неполного диастолического наполнения желудочков со значимой вариабельностью значений ФВ ЛЖ, даже при отсутствии зон гипокинеза.

ФП значительно ухудшает течение и прогноз ХСН. Продолжительное время считалось, что стратегия контроля частоты сердечных сокращений и стратегия контроля ритма сопоставимы в отношении безопасности и благоприятного течения заболевания. Однако теперь известно, что истинными бенефициарами после катетерной аблации (КА) ФП являются пациенты с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ ЛЖ), для которых рекомендации к данной процедуре имеют I класс показаний. В этом отношении недостаточно изученной группой пациентов остаются лица с СНнФВ ЛЖ и постоянной формой ФП, которые лишены данной опции.

Высокий риск неблагоприятного исхода у пациентов с постоянной формой ФП и ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка стимулирует поиск доступных, практических полезных инструментов для диагностики прогрессирующего течения ХСН и острых сердечно-сосудистых событий. Сегодня ни один из существующих маркеров не способен самостоятельно в полной мере отражать одновременно риск прогрессирования ХСН, стадию заболевания и вероятность клинически неблагоприятных исходов. В связи с этим перспективным является подход к комплексному использованию инструментальных (ЭКГ), лабораторных и молекулярно-генетических кардиомаркеров, для повышения суммарной точности диагностики. Учитывая тот факт, что значительные расходы системы здравоохранения связаны с ростом первичных и повторных госпитализаций из-за прогрессирования ХСН, можно ожидать и положительный экономический эффект от применения метода стратификации риска прогрессирования ХСН у лиц с постоянной формой ФП.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о том, что диссертационное исследование М. Ч. Матюкевич является актуальным и посвящено тяжелой категории пациентов кардиологического профиля, для которых существующие рекомендации не являются исчерпывающими.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Диссертационное исследование М. Ч. Матюкевич соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021 – 2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационная работа выполнена при поддержке гранта для аспирантов, докторантов и профессорско-преподавательского состава учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», а также в рамках научно-исследовательской работы 1-й кафедры внутренних болезней ГрГМУ по теме: «Клинико-лабораторные, молекулярно-генетические предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с систолической и диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка».

Новизна полученных результатов и выносимых на защиту положений состоит в том, что:

- определена практическая и прогностическая ценность стандартных и цифровых ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда левого желудочка в прогнозировании риска развития неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) и риска прогрессирования ХСН у лиц с ХСН со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка и постоянной или длительно персистирующей формой ФП;

- у лиц с ХСН и постоянной формой ФП с контролируемой частотой желудочкового ответа изучены взаимосвязи между уровнями сердечных гормонов (предсердного и мозгового натрийуретического пептида (ANP, BNP) и растворимого неприлизина, а также их прогностическая ценность в оценке риска неблагоприятного течения ХСН и острых сердечно-сосудистых событий;

- впервые установлено распределение частот аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов генов системы натрийуретических пептидов (НУП) и металлопротеиназы неприлизина, а также их связь с уровнями секретируемых продуктов (ANP, BNP, NT-proBNP и неприлизина) у лиц с ХСН и постоянной формой ФП в белорусской популяции;

- оценена связь однонуклеотидных полиморфизмов генов системы НУП и металлопротеиназы неприлизина с риском неблагоприятного течения ХСН и острых сердечно-сосудистых событий у лиц с ХСН и постоянной формой ФП в белорусской популяции;

- определены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с ХСН, постоянной формой ФП и неустойчивой мономорфной ЖТ, а также разработан метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ФП, основанный на комплексной оценке инструментальных (ЭКГ, Эхо КГ, ХМ ЭКГ) и лабораторных (NT-proBNP) данных.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании четко сформулированы цель и задачи, для решения которых разработан дизайн работы. В исследовании участвовали 164 пациента с хронической ИБС, ФВ ЛЖ <50% и постоянной или длительно персистирующей формой ФП, а также контрольная группа – 35 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, что является достаточным объемом клинического материала для получения достоверных выводов. В работе применены современные методы инструментальной диагностики (ЭКГ, ХМ ЭКГ), метод иммуноферментного анализа (ANP, BNP, NT-proBNP и неприлизин) и молекулярно-генетического тестирования (определение полиморфизмов rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида (NPPA), rs198389 гена мозгового натрийуретического пептида (NPPB) и rs989692 гена неприлизина (MME)).

Статистическая обработка материала выполнена программами «Statistica 10.0», StatTech v. 2.6.5 (ООО «Статтех», Россия) и «RStudio 1.0.143».

Сделанные диссертантом выводы и заключения логичны, в полном объеме подтверждены полученными результатами, объективны и отражены в научных положениях, выносимых на защиту.

Таким образом, диссертационное исследование М. Ч. Матюкевич можно считать завершенным научно-обоснованным квалификационным трудом.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость представленной работы состоит в том, что диссертантом М. Ч. Матюкевич на основании комплексного подхода с применением клинко-инструментальных, лабораторных и генетических методов исследования получены новые научные результаты, которые позволяют расширить понимание механизмов электрического и структурного ремоделирования миокарда левого желудочка, роль системы НУП и генетической предрасположенности к недостаточности ее функции у лиц с ХСН, а также освещает нераскрытые вопросы, которые требуют дальнейшего изучения в данной области. Следует заметить, что некоторые результаты исследования получены впервые в Республике Беларусь и ближнем зарубежье, такие как: изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs5068 NPPA, rs198389 NPPB и rs989692 MME и их связь с секретируемыми белковыми продуктами (ANP, BNP, NT-proBNP и неприлизином), а также их прогностическая значимость в оценке риска неблагоприятного течения ХСН и острых сердечно-сосудистых событий.

Практическая значимость заключается в том, что в рамках реализации персонализированного подхода в ведении пациентов с ХСН разработан метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с ФП на основании комплексного определения инструментальных и лабораторных показателей (фенотип сердечной недостаточности по ФВ ЛЖ (%), дисперсия QRS, количество эпизодов неустойчивой ЖТ за сутки и уровень NT-proBNP), которые являются широко доступными в ежедневной клинической практике. Метод продемонстрировал достаточный уровень чувствительности (92%) и специфичности (82%).

На основании проведенного исследования автором разработана и МЗ РБ утверждена инструкция по применению «Метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий», регистрационный № 090-0722 от 24.11.2022. Предложенный метод легко воспроизводим в рутинной клинической практике и может быть использован в амбулаторно-поликлинических и стационарных учреждениях здравоохранения, что подтверждено 3 актами внедрения в работу кардиологических и терапевтических отделений учреждений здравоохранения г. Гродно, а также 4 актами внедрения в учебный процесс ГрГМУ.

Социальная и экономическая значимость полученных результатов заключается в возможности своевременного пересмотра и интенсификации лечебных и профилактических мероприятий, более тщательного титрования доз препаратов, влияющих на прогноз заболевания с целью снижения количества незапланированных госпитализаций, улучшения качества жизни пациентов и их родственником и снижения инвалидизации, что в перспективе приведет к снижению экономического бремени ХСН и ФП на систему здравоохранения РБ.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные результаты диссертации отражены в 34 работах, которые опубликованы в открытой печати, сюда входят 12 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований (общим объемом 10,9 авторского листа), 18 статей и тезисов в сборниках научных трудов, материалах научно-практических конференций, 1 инструкция по применению «Метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий», 2 статьи в международном журнале на иностранном языке и глава в монографии в рамках темы диссертации. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 14 научно-практических конференциях в РБ и странах ближнего зарубежья.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с Инструкцией по оформлению диссертации и автореферата, утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5).

Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста. Имеет традиционное строение, которое включает содержание, перечень сокращений и обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, четыре главы с изложением собственных результатов исследований, заключение, список использованных источников и приложения. Библиографический список включает 152 использованных источника (из них на русском языке – 10, на иностранном языке – 142) и 34 публикации соискателя ученой степени.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает цель, задачи, основные положения диссертации и выводы.

Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Диссертационная работа Марины Чеславовны Матюкевич «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка» является завершенным научно-исследовательским квалификационным исследованием, которое выполнено на хорошем методическом и научном уровне, имеет практическое значение, так как посвящена актуальным проблемам области медицины и кардиологии в частности, что отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад соискателя при выполнении диссертационного исследования, список научных публикаций по теме диссертации, апробация результатов исследования на научно-практических конференциях, владение современными методами исследования и методами статистической обработки данных, способность к адекватной и объективной интерпретации полученных результатов и их изложению свидетельствуют о соответствии квалификации автора диссертации требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, отрасли – медицинские науки.

Замечания

1. В разделе «Материал и методы исследования» проверить правильность описания применения коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена (стр. 56).

2. Часть данных в диссертации продублированы в таблицах и рисунках (табл. 4.1 и рис. 4.1; табл. 4.2 и рис. 4.3 и 4.4).

3. Статистическую значимость коэффициентов корреляции необходимо подтверждать с указанием точного значения r (в соответствии с современными рекомендациями по статистической обработке и представлению результатов клинических и научных данных).

Рекомендации

1. Не следует анализировать и представлять в выводах коэффициенты корреляции, имеющие значение $<0,3$, несмотря на их статистическую значимость (стр. 79, 80, 83, 84, 88). В соответствии со шкалой Чеддока коэффициент корреляции менее 0,3 свидетельствует об очень слабой взаимосвязи показателей.

2. В разделе «Материал и методы исследования» рекомендовано указать метод расчета размера репрезентативной выборки пациентов.

Присутствующие стилистические неточности, опечатки и представленные замечания не имеют принципиального значения и не влияют на значимость и достоверность полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании изучения диссертационной работы, автореферата, публикаций соискателя правомерно сделать вывод о том, что диссертация Марины Чеславовны Матюкевич «Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка» является самостоятельно выполненным квалификационным научным трудом, который имеет научное, практическое и социально-экономическое значение.

С точки зрения актуальности работы, научной новизны полученных результатов и их практической значимости, диссертация в полной мере

соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 23.06.2023 № 180) и ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология за:

- установление практической значимости стандартных и цифровых ЭКГ-маркеров электрической нестабильности миокарда левого желудочка (продолжительность комплекса QRS, дисперсия комплекса QRS, фрагментация комплекса QRS, продолжительность скорректированного интервала QT и величина пространственного угла QRS-T), определение пороговых значений, ассоциированных с повышенным риском развития неустойчивой ЖТ и риском прогрессирования ХСН у лиц с хронической ИБС, ХСН и постоянной или длительно персистирующей формой ФП;

- определение пороговых значений компонентов системы НУП (BNP и NT-proBNP), ассоциированных с наличием неустойчивой ЖТ, а также определение пороговых значений компонентов системы НУП (ANP, BNP, NT-proBNP), ассоциированных с повышенным риском прогрессирования ХСН у лиц с хронической ИБС, ХСН и постоянной или длительно персистирующей формой ФП с контролируемой частотой желудочкового ответа;

- установление особенностей распределения частот аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs5068 гена NPPA, rs198389 гена NPPB и rs989692 гена MME у лиц с хронической ИБС, ХСН и постоянной или длительно персистирующей формой ФП в белорусской популяции;

- выявление зависимости уровней компонентов системы НУП (BNP и NT-proBNP) от носительства минорного аллеля (С) и генотипа СС rs198389 гена NPPB у лиц с хронической ИБС, ХСН и постоянной или длительно персистирующей формой ФП в белорусской популяции;

- доказательство генетической предрасположенности к недостаточности системы НУП и повышенному риску неблагоприятного течения ХСН у носителей минорного аллеля (С) rs198389 гена NPPB у лиц с хронической ИБС, ХСН и постоянной или длительно персистирующей формой ФП в белорусской популяции.

- разработку и внедрение метода оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий, а также определение предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого события (уровень BNP, дисперсия комплекса QRS и количество эпизодов неустойчивой

мономорфной ЖТ) у лиц с хронической ИБС, ХСН, постоянной или длительно персистирующей формой ФП и неустойчивой мономорфной ЖТ.

Выражаю согласие на размещение моего отзыва на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по терапевтической помощи
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр
«Кардиология»

Е.К.Курлянская



Республика Беларусь
Министерство здравоохранения
Республиканский научно-практический
центр «КАРДИОЛОГИЯ»
Подпись удостоверяю
Заместитель кадрово-юридического отдела

Число _____
Подпись _____