

Отзыв официального оппонента

д-ра мед. наук, профессора Якубовой Людмилы Валерьевны

на диссертационную работу

Матюкевич Марины Чеславовны

“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, отрасли – медицинские науки

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

По поставленной цели, задачам, предмету, объекту и методам исследования представленная диссертационная работа “Электрокардиографические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий со сниженной систолической функцией левого желудочка” соответствует отрасли – медицинские науки, специальности 14.01.05 – кардиология, области исследований – этиология и патогенез, факторы риска, генетика болезней системы кровообращения (приказ ВАК Республики Беларусь от 16 января 2019 г. № 16).

2. Актуальность темы диссертации

Заболеваемость как фибрилляцией предсердий (ФП), так и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неуклонно увеличивается, что связано с постарением населения и улучшением выживаемости после острых сердечно-сосудистых событий. ФП является поставщиком ХСН, ухудшает ее течение и прогноз. Пациенты с ХСН и ФП имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти по сравнению с общей популяцией. Это связано с нарушениями гемодинамики, структурным и электрофизиологическим ремоделированием миокарда, а также с повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Частые госпитализации, связанные с прогрессированием ХСН и осложнениями ФП, ложатся тяжелым бременем на бюджет здравоохранения.

Несмотря на успехи в терапии ХСН, риск неблагоприятных исходов остается высоким, особенно у пациентов с сопутствующей ФП. Спрогнозировать вероятность внезапной смерти у конкретного пациента с ХСН

и ФП остается сложной задачей. Существующие шкалы и маркеры риска не всегда обладают достаточной точностью и специфичностью. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы эффективны в предотвращении внезапной сердечной смерти, однако не все пациенты с ХСН и ФП являются кандидатами на их установку, кроме того, они не устраняют причины повышенного риска внезапной сердечной смерти. Существует необходимость в разработке более точных и комплексных методов оценки риска прогрессирования ХСН и развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП. Это позволит оптимизировать лечение и улучшить прогноз для данной категории пациентов.

Таким образом, проблема ХСН и ФП является одной из наиболее актуальных в современной кардиологии, требующей дальнейших исследований и разработки новых подходов к диагностике, лечению и прогнозированию течения заболевания.

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

В представленном диссертационном исследовании среди лиц с ХСН с фракцией выброса левого желудочка $<50\%$ и постоянной формой ФП впервые:

1. изучены ЭКГ показатели нестабильности процессов деполяризации (QRS, QRSd, fQRS) и реполяризации (QTc), а также ЭКГ маркер рассогласованности процессов деполяризации и реполяризации (пространственный угол QRS-T), определенные на поверхностной 12-канальной ЭКГ и при помощи программы «ИНТЕКАРД 7.3». Оценена их значимость в отношении наличия пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) и риска прогрессирования ХСН;
2. оценена взаимосвязь натрийуретических пептидов, таких как ANP, BNP, NT-proBNP с уровнем неприлизина в сыворотке крови. А также их прогностическое значение в отношении наличия пароксизмов неустойчивой ЖТ и риска прогрессирования ХСН, требующей лечения в стационаре;
3. впервые в такой когорте пациентов оценены частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов BNP, ANP и неприлизина (rs198389 NPPB, rs5068 NPPA и rs989692 MME соответственно) и изучена их связь с концентрацией субстратов системы натрийуретических пептидов;
4. определена связь полиморфного варианта rs198389 NPPB с риском неблагоприятного течения ХСН и риском ее прогрессирования.
5. На основании статистически обоснованных данных впервые разработан метод оценки риска прогрессирования ХСН, у пациентов с ИБС,

сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП.

6. Для лиц с ИБС, сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка <50%, постоянной формой фибрилляции предсердий и неустойчивой желудочковой тахикардией впервые определены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование проведено в период 2020-2023 гг. на достаточном объеме клинического материала (164 пациента с ИБС, сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, и различными типами нарушений ритма). Дизайн исследования, исследуемые группы и конечные точки разработаны с учетом основных принципов доказательной медицины.

Первый этап включает поперечное исследование с определением лабораторных, ЭКГ, ЭХО КГ и ХМ ЭКГ предикторов неустойчивой ЖТ. Второй этап исследования включает проспективное наблюдение в течение 12 и 24 месяцев для определения лабораторных, ЭКГ, ЭХО КГ, ХМ ЭКГ и генетических предикторов прогрессирования ХСН у пациентов с персистирующей/постоянной формой ФП, требующих стационарного лечения, а также определение предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории пациентов.

Все инструментальные и лабораторные исследования выполнены на базе гродненского областного клинического кардиологического центра и научно-исследовательской лаборатории УО “ГрГМУ”. Анализ полученных данных выполнен с использованием статистических программ “Statistica 10.0”, StatTech v. 2.6.5 и “RStudio 1.0.143” под руководством ведущего научного специалиста кафедры медицинской и биологической физики.

Сделанные диссертантом выводы основаны на данных, полученных в результате использования методов современной статистической обработки, объективны и последовательны. Наиболее значимые результаты сформулированы в положения, выносимые на защиту и отражены в практических рекомендациях, что свидетельствует о том, что представленная диссертационная работа является научно-обоснованной и имеет высокий уровень доказательности.

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

Научная значимость диссертационной работы Матюкевич М. Ч. состоит в том, что автором на основе комплексного электрокардиографического, клинико-инструментального, лабораторного и генетического исследования получены новые научные результаты, позволяющие в селективной выборке белорусской популяции, а именно у лиц, страдающих ИБС, со сниженной систолической функцией ЛЖ формировать индивидуальные подходы в профилактике и терапии ХСН прицельно в группе с постоянной формой ФП и опасными желудочковыми нарушениями ритма. Результаты некоторых разделов исследования получены впервые в Республике Беларусь: интегральные ЭКГ-показатели, пороговые значения BNP и NT-proBNP - которые следует расценивать как предикторы прогрессирования ХСН. Установлена связь однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, кодирующих экспрессию ANP, BNP и NEP с концентрацией субстратов системы НУП, а также риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у лиц с ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ и постоянной/длительно персистирующей формой ФП.

Практическая значимость работы заключается в реализации полученных фундаментальных результатов в практическом здравоохранении. На основании комплексной оценки лабораторных (NT-proBNP), эхокардиографических (фенотип сердечной недостаточности), ЭКГ (дисперсия QRS) и ХМ ЭКГ (неустойчивая ЖТ) показателей диссертантом разработана математическая формула и Министерством Здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению “Метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий”. Предложенный Матюкевич М.Ч. метод показал высокую точность, чувствительность и специфичность и может быть широко использован в учреждениях здравоохранения, поскольку размещен для широкого доступа в виде онлайн-калькулятора на сайте УО “ГрГМУ”, что уже подтверждено 3 актами внедрения в практическое здравоохранение. Калькулятор помогает рассчитать риск прогрессирования ХСН как “высокий” или “низкий” на основании чего следует пересмотреть проводимую терапию.

Применение полученных результатов в перспективе будет иметь социально-экономическую значимость. Путем своевременного назначения и коррекции четырехкомпонентной схемы лечения ХСН, в первую очередь у лиц группы высокого риска прогрессирования ХСН, благодаря чему можно

добиться снижения случаев незапланированной госпитализации, замедления темпов прогрессирования и улучшения качества жизни лиц с ХСН.

6. Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационной работы в открытой печати опубликованы 34 работы, в том числе 12 статей (10,9 авторского листа) в журналах соответствующих п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий, 9 тезисов и 9 материалов конференций, 1 инструкция по применению “Метод оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий”, утвержденная Министерством Здравоохранения Республики Беларусь от 24.11.2022 № 090-0722, а также другие работы, куда вошли 2 статьи на иностранном языке и глава в монографии в соавторстве. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 14 научно-практических конференциях в РБ и РФ.

7. Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора, главы материалов и методов, 4 глав с изложением полученных результатов, заключения, рекомендаций по практическому использованию, списка использованных источников и приложений. Диссертационная работа включает 31 рисунок и 37 таблиц (общий объем 37 страниц), 152 использованных источника и 34 публикации соискателя ученой степени (общий объем 20 страниц), 2 приложения (общим объемом 10 страниц). Полный объем диссертации составляет 155 страниц (текст диссертации 88 страниц).

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с Инструкцией по оформлению диссертации и автореферата, утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь. Автореферат изложен на 26 страницах и в полном объеме отражает содержание диссертации, общую характеристику работы и заключение.

8. Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Соискателем ученой степени кандидата медицинских наук Матюкевич Мариной Чеславовной при участии научного руководителя поставлены цель и задачи исследования, определены дизайн и конечные точки. Автор самостоятельно провела патентно-информационный поиск и аналитический обзор литературы для изучения актуальной информации по изучаемой проблеме и выделения неизученных вопросов. Для решения поставленных

задач диссертантом под руководством ведущих специалистов освоены необходимые методики лабораторной и инструментальной диагностики, методика молекулярно-генетического тестирования и статистической обработки полученных данных. Основная информация опубликована в рецензируемых научных изданиях и доложена на конференциях различного уровня в Республике Беларусь и Российской Федерации.

Таким образом, диссертация Матюкевич М.Ч. “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 самостоятельным квалификационным трудом, на основании чего можно сделать вывод о соответствии квалификации автора требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Замечания

При прочтении диссертационного материала возникли следующие замечания: рисунок 4.1 графически отображает (дублирует) данные приведенные в таблице 4.1., рисунки 4.3 и 4.4 дублируют данные приведенные в таблице 4.2., в то время как достаточным было бы одного из вариантов представления результатов собственных исследований.

Отмеченные замечания не ставят под сомнение научно-методический уровень выполнения всего диссертационного исследования, не отражаются на общей положительной оценке научной работы и не умаляют ее значимость. Вопросы:

1. Какие дозы лекарственных средств для лечения пациентов с сердечной недостаточностью вами были выбраны как целевые, достижение которых описано и представлено на рисунке 6.1?

2. В конечные точки наблюдения у Вас были включены общая смертность и смертность от ССЗ. В выполненном исследовании умерло 4 пациента от онкопатологии. Могло ли это повлиять на прогностическую значимость NT-proBNP в оценке риска неблагоприятных событий в вашей модели?

Заключение

Таким образом, диссертационное исследование Матюкевич Марины Чеславовны 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” является законченным самостоятельным трудом, который имеет научно-практическую и социально-экономическую значимость и соответствует требованиям пунктов 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).

Ученая степень кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.05 – кардиология может быть присуждена соискателю Матюкевич М.Ч. за:

1. установление, в результате проспективного наблюдения, достоверно более высокого риска развития острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, постоянной формой фибрилляции предсердий и опасными желудочковыми аритмиями в сравнении с пациентами без опасных желудочковых аритмий (HR=1,92 [95% ДИ 1,241-3,088], p=0,02).

2. определение конкретных уровней концентрации BNP ≥ 512 пг/мл и NT-proBNP ≥ 2184 пг/мл, свидетельствующих о критическом прогрессировании сердечной недостаточности, требующей госпитализации у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка и постоянной/длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий;

3. обоснование возможности практического использования ЭКГ показателей нестабильности процессов деполяризации и реполяризации (QRS, QRSd, fQRS, QTc и угол QRS-T) на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий;

4. изучение связи полиморфизмов генов натрийуретических пептидов и неприлизина (rs198389 NPPB, rs5068 NPPA и rs989692 MME) с их продуктами (BNP, NT-proBNP, ANP и неприлизин) и доказательство связи rs198389 NPPB с риском прогрессирования сердечной недостаточности на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий;

5. разработку и внедрение в учреждения практического здравоохранения метода оценки риска прогрессирования сердечной недостаточности на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий (чувствительность – 92%, специфичность – 82%), что позволяет своевременно пересмотреть и интенсифицировать медикаментозную терапию уже на амбулаторном этапе, тем самым снизив число госпитализаций у данной категории пациентов.

Согласна с размещением моего отзыва в открытом доступе на официальном сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент

заведующий кафедрой общей врачебной практики
и поликлинической терапии учреждения образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

д-р мед. наук, профессор

01.04.2024

Л. В. Якубова

Подпись Л.В. Якубова
Старший инспектор по кадрам отдела кадров
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»
«01/04» 2024 С.В. Захарчук