

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Чесниковой Анны Ивановны на диссертационную работу Филипповой Марии Олеговны на тему: «Клинико-диагностическое значение исследования показателей оксидативного стресса и микрососудистой реактивности при фибрилляции предсердий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из актуальнейших проблем практического здравоохранения. Распространенность ФП в общей популяции составляет 0,5-2%, причем существенно увеличивается с возрастом и у больных с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сердечной недостаточности (СН). По прогнозам зарубежных авторов, заболеваемость ФП к 2030 году будет составлять 14-17 млн. человек и увеличится в 1,7 раз (M. Zoni-Berisso, F. Lercari et al., 2014).

Как известно, развитие ФП значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к увеличению риска инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Своевременная диагностика фибрилляции предсердий, получение полной информации о динамике заболевания весьма актуальны для обеспечения эффективного лечения таких больных. Возможность прогнозирования эпизодов фибрилляции предсердий особенно важна при нахождении пациента вне лечебного учреждения, в условиях повседневной жизни.

Развитие высокотехнологических методов обследования и широкое применение их в клинической практике играет огромную роль в прогнозировании развития заболевания и уточнении перспектив конкретного пациента с

ФП. Вместе с тем, несмотря на интерес исследователей к проблеме ФП, в том числе у пациентов с ИБС, АГ, СН, многие вопросы остаются недостаточно изученными. В доступной литературе имеются малочисленные данные о возможности прогнозирования риска развития ФП с помощью комплексных исследований у пациентов с разными формами ИБС.

Таким образом, работа Филипповой Марии Олеговны на тему «Клинико-диагностическое значение исследования показателей оксидативного стресса и микрососудистой реактивности при фибрилляции предсердий» посвящена решению одной из приоритетных научных задач современной медицины, актуальность ее не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Работа Филипповой М.О. характеризуется системным подходом к исследованию указанной темы. Широко изучены и проанализированы литературные источники, что позволило выделить нерешенные проблемы, грамотно сформулировать цели и задачи исследования.

При выполнении работы использованы современные и малоинвазивные методы исследования. Цель и задачи существенно отличаются своей актуальностью. Тщательно спланированный дизайн исследования явился важным инструментом реализации цели и задач.

Полученные в ходе исследования данные подвергнуты статистической обработке, которая проведена в полном соответствии с современными требованиями к анализу результатов научных исследований.

Объем исследований, проведенных диссертантом, вполне достаточен. Выводы и рекомендации являются логичным следствием основных научных положений диссертации, отражают высокую научную и практическую значимость результатов работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Научная новизна исследования и достоверность результатов

Автором изучены продукты перекисного окисления белков и липидов в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий, проведен анализ результатов в зависимости от наличия стенокардии и перенесенного в прошлом инфаркта миокарда.

В работе выявлена активация процессов перекисного окисления белков и липидов у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, имеющих перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. Однако у пациентов с постоянной формой ФП усиление активации процессов перекисного окисления приводило к накоплению в сыворотке крови продуктов перекисного окисления как белковых, так и липидных молекул. У пациентов с пароксизмальной формой ФП наличие перенесенного в прошлом ИМ приводило к накоплению преимущественно продуктов перекисного окисления белков. Полученные результаты позволяют считать, что окисление белковых молекул является более ранним маркером оксидативного стресса у пациентов с ФП, перенесших инфаркт миокарда, и запускает оксидативный каскад у данных пациентов, приводя в дальнейшем к вовлечению липидных молекул, дестабилизации клеточных мембран, повреждению сосудистой стенки и кардиомиоцитов и прогрессированию заболевания.

Автором получены данные о связи ослабления антиоксидантной защиты, проявляющейся снижением активности трех типов супероксиддисмутазы (СОД), с наличием стенокардии напряжения только в группе пациентов с постоянной формой ФП.

Установлено статистически значимое повышение суммарного уровня продуктов глубокого окисления белков (АОРР) и малонового диальдегида (МДА) у пациентов с ФП. Выявлено неблагоприятное влияние избыточного суммарного уровня АОРР на клиническое течение ишемической болезни сердца, с развитием болевых форм.

В работе проведено комплексное исследование у пациентов с ФП показателей кожного микрокровотока. Доказано, что нарушение микрокровотока более выражено при постоянной форме ФП у пациентов со стенокардией напряжения и перенесенным в прошлом ИМ. Изучено изменение ритмической структуры колебательных процессов в микроциркуляторном русле во всех группах наблюдения.

У пациентов с постоянной формой ФП выявлено статистически значимое по сравнению с контролем и группой пациентов с пароксизмальной ФП уменьшение тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов, сопровождавшееся увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров, что в свою очередь приводило к сбросу крови по артериоловенулярным шuntам и снижению капиллярного кровотока, о чем свидетельствовало увеличение показателя шунтирования и уменьшение индекса эффективности микроциркуляции. В группе пациентов с пароксизмальной ФП статистически значимых изменений расчетных индексов выявлено не было.

В работе доказано, что при постоянной форме фибрилляции предсердий со стенокардией напряжения и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда микроциркуляторные расстройства были статистически значимо более выражены.

Научно-практическая значимость диссертации

Диссертационная работа Филипповой М.О. открывает новые возможности ранней диагностики пароксизма фибрилляции предсердий у такой сложной группы, как пациенты с ишемической болезнью сердца и перенесенным инфарктом миокарда.

Автором впервые дана комплексная оценка выраженности оксидативного белкового, липидного стресса и показателей микроциркуляции у пациентов с ФП и разными формами ИБС. В работе продемонстрирована связь между нарушениями микрогемодинамики и активацией перекисного окисления как белковых, так липидных молекул.

Полученные данные позволяют судить о том, что у пациентов с ФП выраженная оксидативного стресса и микроциркуляторные нарушения увеличивают вероятность развития тяжелого течения ИБС. Разработан алгоритм индивидуального прогноза риска развития пароксизма ФП у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда.

Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Для разработанной модели AUC составил $0,835 \pm 0,08$ (95 % ДИ 0,678; 0,992), что указывало на отличное качество предложенного алгоритма.

Полученные автором результаты расширяют и дополняют существующие представления о механизмах развития и прогрессирования ФП и ишемической болезни сердца, что позволит оптимизировать тактику ведения больных с данной патологией.

Практическая значимость основных положений диссертации подтверждается возможностью их использования в стационарах и амбулаторной практике, а также в материалах лекций и практических занятий медицинских высших учебных заведений для ординаторов и практикующих врачей.

Содержание работы.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле. Текст изложен на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 22 таблицами, 6 рисунками и 2 клиническими примерами. Указатель литературы содержит 186 источников, из них 78 – отечественных и 108 – зарубежных авторов.

Автором приведено обоснование актуальности, научной новизны и практической значимости исследования, грамотно сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор представляет научный анализ современных знаний, касающихся эпидемиологии и патогенеза ишемической болезни сердца и ФП, роли показателей перекисного окисления белков и липидов, антиоксидантной защиты и кожной микроциркуляции в развитии кардиоваскулярной патологии. Тщательный анализ данных литературы позволил Филипповой М.О. определить наиболее актуальные из нерешенных задач в этой области. Автор наглядно показывает, что имеющиеся в доступной литературе сведения по обсуждаемому вопросу ограничены, требуют уточнения. Подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы убеждает, что диссертант хорошо ориентирован в изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы исследования» Филиппова М.О. приводит характеристику участников исследования, подробно описывает дизайн работы. Информативно и детально изложены используемые методы исследования и методы статистической обработки полученных данных, которые соответствуют современным требованиям.

В третьей главе представлены результаты диссертационного исследования, которые изложены последовательно и подробно. В сравнительном аспекте автор оценивает процессы перекисного окисления белков и липидов, а также нарушения в антиоксидантной системе у пациентов с разными формами ФП (пароксизмальной и постоянной), при сочетании со стенокардией и/или перенесенным инфарктом миокарда.

В четвертой главе автором проводится анализ показателей кожной микроциркуляции у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП, при их сочетании как со стенокардией напряжения, так и перенесенным в прошлом инфарктом миокарда. Обращено внимание, что наличие данной патологии сопряжено со снижением периферического капиллярного кровотока на фоне уменьшения нейрогенного тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов. Однако при постоянной форме ФП и перенесенном в прошлом ИМ микроциркуляторные расстройства оказались более выражеными, сопровождались увеличением миогенного тонуса метартериол и прекапил-

лярных сфинктеров и усилением артериоло-венулярного шунтирования, что отражает нарушение периферической гемодинамики, следствием чего может быть усугубление тканевой гипоперфузии и прогрессирование процессов тромбообразования на фоне стаза и застоя с развитием рецидивов и осложнений. Необходимо отметить, что все полученные данные оформлены в виде удобных для прочтения таблиц, что значительно облегчает оценку показателей при сравнении групп.

В пятой главе автор предлагает алгоритм прогнозирования развития фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда. Диагностическая эффективность предложенного теста составила 90%. Оценка качества разработанной модели проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Для разработанной модели AUC составил $0,835 \pm 0,08$ (95 % ДИ 0,678; 0,992), что указывало на отличное качество данного алгоритма.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» автор объясняет с научных позиций результаты исследования и сравнивает их с данными, представленными в литературе. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, обоснованы и вытекают из полученных результатов. Практическая значимость результатов определяется конкретными рекомендациями.

Диссертация соответствует специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Автореферат полностью отражает положения диссертации, написан логично, хорошо иллюстрирован.

Апробация диссертации и внедрение проведенных исследований в практику

Работа прошла широкую апробацию. По теме диссертации опубликованы 16 научных работ, из них 9 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации

основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ АО ГКБ № 2 имени Братьев Губиных и в учебный процесс ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Замечания и вопросы по работе.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются стилистические и технические ошибки, не меняющие благоприятного впечатления о диссертации и не уменьшающие научно-практическую значимость исследования.

При анализе диссертации возникли вопросы уточняющего характера:

1. Не проводили ли Вы анализ полученных результатов в зависимости от выраженности ХСН у пациентов с разными формами ФП?
2. Почему определение именно показателей микроциркуляции и уровня продуктов глубокого окисления белков (AOPP) оказалось наиболее значимым?
3. Все ли пациенты с постоянной и пароксизмальной формами ФП получали пероральные антикоагулянты? Уточните процент в каждой группе.

Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в ходе научной дискуссии.

Заключение

Диссертация Филипповой Марии Олеговны на тему: «Клинико-диагностическое значение исследования показателей оксидативного стресса и микрососудистой реактивности при фибрилляции предсердий» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая важное значение в клинике внутренних болезней.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация «Клинико-диагностическое значение исследования показателей оксидативного стресса и микрососудистой реактивности при фибрилляции предсердий» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), а ее автор Филиппова Мария Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

Профессор кафедры внутренних болезней №1
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ростовский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук
(научная специальность 14.01.05 – кардиология),
профессор

Чесникова Анна Ивановна

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29.

Телефон: +7(863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru,
веб-сайт: <http://www.rostgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Чесниковой А.И. заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Сапронова Наталия Германовна



11 марта 2020 г.