



**МИНИСТЕРСТВО
ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ
РОССИИ)
ВОЕННО-
МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, 6,
194044

« 15 » 09 2014 г. № 4/10/884

На № _____

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника
Военно-медицинской академии
имени С.М. Кирова
по учебной и научной работе
доктор медицинских наук профессор

« 15 »

2014 г.

Б.Н. Котив

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Малева Эдуарда Геннадиевича «Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.

Пролапс митрального клапана широко распространенная генетически обусловленная аномалия строения и функции митрального клапана. В то же время, пролапс митрального клапана часто ложно диагностируется при выполнении эхокардиографического исследования, в особенности у молодых обследуемых, в том числе и у лиц призывного возраста. Поэтому важно было в ходе работы оценить истинную распространенность данной патологии в нашей стране и уточнить критерии эхокардиографической диагностики

пролапса митрального клапана, что позволит избежать его гипердиагностики.

В связи с уменьшением заболеваемости ревматизмом пролапс митрального клапана является, в настоящее время, основной этиологической причиной тяжелой митральной недостаточности в развитых странах и, соответственно, самой частой причиной оперативного вмешательства на митральном клапане. Особенностью данной патологии является возможность выполнения хирургического реконструктивного вмешательства, что требует эхокардиографической дооперационной оценки строения створок митрального клапана и разграничения различных форм пролапса митрального клапана. Данное обстоятельство делает чрезвычайно актуальным, в частности, предпринятое автором эхокардиографическо-патоморфологическое сопоставление строения митрального клапана при миксоматозной болезни Барлоу и фиброэластиновой недостаточности.

Другой аспект дооперационной оценки пролапса митрального клапана и степени тяжести митральной недостаточности – выявление систолической дисфункции левого желудочка. Сократимость левого желудочка традиционно оценивается с помощью такого показателя как фракция выброса, но в последние годы появился новый, более чувствительный показатель оценки функции миокарда левого желудочка – его деформация, который позволяет выявлять ранние признаки систолической дисфункции левого желудочка. Чрезвычайно актуальна оценка возможности использования деформации миокарда при пролапсе митрального клапана, осложненном тяжелой митральной недостаточностью, так как именно сократимость левого желудочка, согласно международным рекомендациям, является одним из основных показаний к проведению хирургического вмешательства.

Непосредственные патогенетические механизмы, ответственные за формирование миксоматоза и пролабирования створок митрального клапана изучены недостаточно. Поэтому чрезвычайно актуальным представляется проведенное изучение роли трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в патогенезе данного заболевания и возможных путей медикаментозной коррекции при изменении активности TGF- β как сигнального пути.

В целом выполненное исследование, затрагивающее различные области медицины – кардиологию, функциональную диагностику, кардиохирургию, патофизиологию, представляется чрезвычайно актуальным, позволившим решить ряд спорных вопросов патогенеза, диагностики и ведения пациентов с пролапсом митрального клапана.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

При проведении исследования автором выявлен ряд новых данных о патогенезе пролапса митрального клапана. Впервые было показано влияние трансформирующего фактора роста- β и некоторых профибротических цитокинов на развитие и прогрессирование миксоматоза створок митрального клапана при первичном пролапсе. Также новыми являются данные о влиянии TGF- β на формирование нарушения функции миокарда левого желудочка при данной патологии – впервые, с изучением деформации миокарда, было показано наличие локальной и глобальной дисфункции левого желудочка не только у пациентов с пролапсом митрального клапана, осложненным тяжелой митральной недостаточностью, но и у лиц молодого возраста не имеющих значимой митральной регургитации. Впервые показана связь миксоматоза митрального клапана с выраженностью нарушения сократительной функции левого желудочка. Таким образом, автором впервые выявлен важный компонент патогенеза данного заболевания – дисфункция левого желудочка, обусловленная нарушением строения экстрацеллюлярного матрикса сердца, как клапанов, так и миокарда.

Достигнутый автором прогресс в раскрытии роли трансформирующего фактора роста- β в формировании и прогрессировании основных кардиальных проявлений пролапса митрального клапана, позволил впервые предложить пути медикаментозного воздействия используя терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II. В ходе проведенного нерандомизированного ретроспективного исследования автором впервые был продемонстрирован положительное влияние терапии данными препаратами на миксоматоз створок митрального клапана, ремоделирование и функцию левого желудочка.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, закономерно следуют из результатов, полученных автором в ходе исследования.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.

Существенный вклад внесен автором в уточнение эхокардиографических критериев диагностики пролапса митрального клапана – определено пороговое значение глубины пролабирования створок митрального клапана, превышение которого свидетельствует о наличии

пролапса митрального клапана как самостоятельного заболевания, характеризующегося не только нарушением функции самого митрального клапана, но и других клапанов сердца, левого желудочка, целым рядом системных проявлений. Предложен критерий, позволяющий выявлять вторичный прогиб створок митрального клапана.

Использование критерия прогиба створок МК ≥ 3 мм повышает специфичность диагностики пролапса митрального клапана и позволило автору впервые, на большой группе обследованных (более 16 тысяч) оценить встречаемость пролапса митрального клапана в России. Она оказалась существенно ниже публикуемых ранее значений, но соответствовала общемировым данным.

Автором получены важные данные, позволяющие, при оценке деформации миокарда, выявлять скрытую дисфункцию левого желудочка при еще сохранной фракции выброса. Определены пороговые значения глобальной продольной систолической деформации ($-14,1\%$) и скорости деформации ($-0,98 \text{ с}^{-1}$). Более низкие значения деформации у пациентов с пролапсом митрального клапана и тяжелой митральной недостаточностью являются предикторами худшего обратного ремоделирования левого желудочка и худшего восстановления систолической функции левого желудочка после реконструктивной операции. Использование разработанных автором пороговых значений позволяет оптимизировать отбор пациентов с пролапсом митрального клапана, осложненным тяжелой митральной недостаточностью для оказания высокотехнологичной медицинской помощи – пластики или протезирования митрального клапана.

Проспективное исследование, выполненное автором для оценки динамики естественного течения пролапса митрального клапана, позволило определить небольшую степень прогрессирования миксоматоза и пролабирувания створок митрального клапана и митральной недостаточности даже при отсутствии медикаментозного воздействия. Но с учетом выявленной автором роли трансформирующего фактора роста- β в формировании и прогрессировании пролапса митрального клапана, было определено, что содержание TGF- β_1 в сыворотке крови более 7 нг/мл при естественном течении пролапса митрального клапана приводит к утолщению задней створки митрального клапана, приросту глубины пролапса и диаметра восходящей аорты.

Значимость для практической деятельности полученных соискателем ученой степени результатов заключается в разработке эхокардиографических и биохимических критериев, определение которых позволяет диагностировать пролапс митрального клапана, определить прогноз и

тактику ведения этого заболевания.

Основные положения диссертации, разработанные автором критерии диагностики пролапса митрального клапана, оценка степени деформации миокарда и ее вклада в нарушение систолической функции левого желудочка, являющиеся основными критериями отбора пациентов для хирургической коррекции первичной митральной недостаточности, внедрены в практическую работу Федерального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru, info@almazovcentre.ru, +7(812) 7023706), используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, www.gpma.ru, spb@gpma.ru, +7(812)2757344).

Результаты исследования использованы при составлении национальных рекомендаций по наследственным нарушениям соединительной ткани: «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр)», (Российский кардиологический журнал.- 2013.- № 1 (99).- Приложение 1.- С. 1-32.).

Структура и содержание работы.

Диссертация состоит из введения, шести глав и заключения. В первой главе – обзоре литературы – содержится подробный анализ имеющихся в настоящее время данных по теме диссертации. Включенные в обзор источники опубликованы в последние годы и отражают весь имеющийся в мировой литературе массив данных по темам, затронутым в диссертации.

Вторая глава содержит подробное описание групп пациентов и методов исследования. В исследование включены различные группы пациентов, отражающие весь спектр клинических проявлений и осложнений, характерных для пролапса митрального клапана.

Дизайн исследования описан чрезвычайно подробно, включает в себя как проспективную, так и ретроспективную части. Численность групп достаточна для получения статистически и клинически значимых результатов. Группа, на которой проводилось определение распространенности пролапса митрального клапана, включает более 16 тысяч обследованных.

Методы исследования, использованные в ходе обследования,

современны и высокотехнологичны. В группе прооперированных пациентов диагноз пролапса митрального клапана подтвержден гистологически. Эхокардиографическое исследование включало анализ деформации миокарда.

Остальные главы посвящены результатам собственных исследований и их обсуждению и отражают основные аспекты проделанной работы, ее цели и задачи. Каждая из глав посвящена отдельной проблеме, представляет из себя законченный фрагмент исследования и завершается резюме с перечислением основных результатов. Заключение представлено в виде краткого обзора проделанной работы и суммирует все результаты исследования. Список литературы содержит 54 русскоязычных и 380 англоязычных источников.

Диссертация написана хорошим языком, легко читается, хорошо иллюстрирована. Тема диссертации соответствует заявленной научной специальности 14.01.05 – кардиология. Сформулированные автором задачи отражают поставленную цель исследования. Используются соответствующие группам пациентов и анализируемым показателям статистические методы.

Результаты исследования адекватно изложены и проанализированы автором, сформулированные выводы соответствуют задачам исследования и полученным результатам. Не вызывает сомнения высокая степень достоверности и обоснованности положений, выносимых на защиту, обусловленная большим числом обследованных, четкими критериями формирования групп, длительным периодом наблюдения, использованием современных и информативных методов исследования. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в виде научных статей, и доложены на основных международных кардиологических конференциях. Всего опубликовано 46 статей, из них 16 в изданиях рекомендованных ВАК. Особо следует отметить вклад автора в разработку национальных рекомендаций по наследственным нарушениям соединительной ткани и большое количество англоязычных публикаций по теме диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в работе кардиологических отделений и отделений функциональной диагностики амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров,

поскольку содержат четкие рекомендации по эхокардиографической диагностике пролапса митрального клапана, которые позволяют избежать его гипердиагностики.

Использование эхокардиографического разграничения двух патоморфологических форм пролапса митрального клапана, а также пороговых значений деформации миокарда позволит оптимизировать отбор пациентов для пластики или протезирования митрального клапана и будет способствовать повышению качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи на кардиохирургических отделениях больным первичной митральной недостаточностью, обусловленной пролапсом митрального клапана.

Замечания к работе.

Отличительной особенностью диссертационного исследования является его всесторонность, обусловленная очень широким кругом задач, поставленных и успешно решенных автором.

Вместе с тем при ознакомлении с диссертацией возникло несколько вопросов и замечаний.

1) Насколько широко применяется определение деформации миокарда в повседневной практической работе при оценке сократимости левого желудочка?

2) В шестой главе диссертационного исследования убедительно показана эффективность ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и сартанов в уменьшении степени миксоматоза створок митрального клапана, однако в практических рекомендациях нет четких рекомендаций по их использованию у пациентов с пролапсом митрального клапана.

Перечисленные вопросы и замечания несколько не ухудшают общее положительное впечатление о диссертационной работе и ни в коей мере не влияет на ее высокую положительную оценку.

Заключение.

Диссертация Малева Эдуарда Геннадиевича, на тему «Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является завершённым научным исследованием и содержит комплексное, всестороннее решение важной научной проблемы – изучение патогенеза формирования пролапса митрального клапана, его

диагностики и тактики ведения пациентов с данным заболеванием. Автором внесен существенный вклад в изучение патогенеза пролапса митрального клапана и определении возможностей его медикаментозной коррекции.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании кафедры Военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол заседания № 8-9 от 14 сентября 2014 года.

Начальник кафедры Военно-морской терапии
Доктор медицинских наук

Д. Черкашин

Профессор кафедры Военно-морской терапии
Доктор медицинских наук профессор

А. Свистов

Подписи Черкашина Д.В., Свистова А.С. заверяю
начальник отдела кадров Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова
Д. Гусев

