

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Малева Эдуарда Геннадиевича «Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

**Актуальность** темы обусловлена, во-первых, большой распространенностью пролапса митрального клапана в общей популяции. Если взять за отправную точку результаты Фремингеймского исследования, то только в Санкт-Петербурге можно говорить о 120 тысячах человек с разными формами пролапса митрального клапана. В России таковых будет уже более трех миллионов. Во-вторых, обращает на себя внимание резкое расхождение между данными о частоте встречаемости пролапса в России и в западных странах. Имеются большие сомнения в результатах публикуемых в нашей стране исследований, в которых у молодых обследованных показана распространенность 20-35%. Скорее всего это обусловлено недостаточно точным определением критериев диагностики данной патологии, а также выполнением эхокардиографии врачами, не имеющими кардиологической квалификации.

Претерпели изменения способы лечения пролапса. Ранее при данной патологии не использовались патогенетически обоснованные методы медикаментозного воздействия, поскольку не были ясны механизмы, ответственные за развитие миксоматоза митрального клапана.

Поскольку пролапс митрального клапана является главной причиной развития тяжелой регургитации, то оценка сократительной функции левого желудочка является важным этапом предоперационного обследования

пациента. В условиях объемной перегрузки левого желудочка и завышения фракции выброса при митральной недостаточности, использование новой методики – исследования деформации миокарда – дает ценную информацию об его истинном сократительном резерве.

Вышесказанное определяет высокую актуальность диссертационного исследования Э.Г. Малева.

**Научная новизна** исследования заключается в определении главного звена патогенеза пролапса митрального клапана – повышения активности трансформирующего фактора роста- $\beta$ , приводящего через многоэтапный внутриклеточный каскад к формированию миксоматозных изменений митрального клапана, и их прогрессированию после реконструктивной операции на митральном клапана. Известные взаимосвязи между ренин-ангиотензиновой и TGF- $\beta$  системами позволили автору впервые предложить использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II для регулирования активности TGF- $\beta$  сигнального пути и модулирования его кардиальных эффектов у пациентов с пролапсом митрального клапана. Данное предположение было подтверждено в проведенном ретроспективном нерандомизированном исследовании и выявило снижение концентрации трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 и 2 и меньшую выраженность миксоматоза створок, как по данным эхокардиографического, так и патоморфологического исследования.

Автором выявлено также влияние TGF- $\beta$  и других цитокинов (моноцитарного хемотаксического протеина-1, интерлейкина-6 и интерлейкина-17) на развитие систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, обусловленное их профибротическими эффектами на миокарда левого желудочка.

Автору впервые удалось показать, что нарушение сократительной способности при пролапсе митрального клапана обусловлено не только объемной перегрузкой из-за митральной недостаточности, но и поражением

экстрацеллюлярного матрикса миокарда левого желудочка при выраженном миксоматозе створок.

**Практическая значимость** исследования заключается в существенном вкладе, внесенном автором в совершенствование эхокардиографической диагностики пролапса митрального клапана. Им уточнен диагностический порог, повышающий специфичность диагностики данного заболевания. Разработаны критерии эхокардиографического разграничения первичного и вторичного пролапсов митрального клапана, миксоматоза и фиброэластиновой недостаточности, для чего было проведено сопоставление эхокардиографической и гистологической оценки строения створок митрального клапана.

Впервые, с помощью исследования деформации миокарда автором были выявлены особенности сократимости различных стенок левого желудочка и признаки снижения его глобальной сократимости, не зависящей от тяжести митральной недостаточности. Использование данной новой методики позволило автору определить пороговые значения глобальной продольной систолической деформации и скорости деформации левого желудочка, которые могут служить предикторами худшего обратного ремоделирования левого желудочка и худшего восстановления систолической функции левого желудочка после реконструктивной операции даже при еще сохранной фракции выброса.

Автором показано, что несмотря на хороший прогноз, связанный с отсутствием сердечно-сосудистых осложнений, естественное течение данного заболевания сопровождается нарастаем миксоматозных изменений МК, увеличением глубины пролапса, ростом числа жалоб, приводящим к ухудшению качества жизни. При этом определено пороговое значение содержания TGF- $\beta_1$  в сыворотке крови, превышение которого при естественном течении приводит к прогрессированию пролапса и позволяет выделить эту группу для дальнейшего наблюдения.

**Достоверность результатов и обоснованность выводов и рекомендаций** обусловлена тем, что работа была выполнена на нескольких группах пациентов с различными формами пролапса митрального клапана (классический и неклассический, миксоматозный и с признаками фиброэластиновой недостаточности), разных возрастных групп, различными его осложнениями. Все группы достаточны по численности для выполнения статистического анализа и оценки первичных гипотез. Продолжительность наблюдения составила пять лет. В работе использованы новые высокотехнологичные методы исследования, проанализирован большой по объему гистологический материал. Статистический анализ проведен с адекватным использованием параметрических и непараметрических методов.

#### **Реализация результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в лечебно–диагностический и учебный процесс ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ухода за терапевтическим больным ГБОУ ВПО «Санкт–Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Научная новизна и практическая значимость работы подтверждены в ходе широкой апробации, которая включила сообщения на ведущих мировых кардиологических конгрессах, в том числе, АНА's 2012 Scientific Sessions, 62 Annual Scientific Session of American College of Cardiology 2013 и ESC Congress 2012/2013 и многочисленные англоязычные публикации. Результаты исследования были использованы автором при составлении национальных рекомендаций Российского общества кардиологов «Наследственные нарушения соединительной ткани» 2012 года.

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.

**Оформление работы и ее содержание.** Диссертация изложена на 337 страницах машинописного текста, содержит 69 таблиц, 85 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения и списка литературы, который содержит 54 русскоязычных и 380 англоязычных источников.

Цели и задачи исследования четко сформулированы, соответствуют теме диссертационного исследования. Группы обследованных пациентов репрезентативны. Все полученные автором данные и сделанные на их основе заключения полностью аргументированы. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из полученных данных и не вызывают возражений. Автореферат полностью отражает все разделы диссертации. Опубликованные по теме диссертации печатные работы точно отражают тему диссертационного исследования и его результаты, соответствуют предъявляемым требованиям.

Диссертация написана хорошим языком и легко читается.

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

### **Замечания и вопросы по диссертации.**

Принципиальных замечаний по работе нет, но имеется ряд вопросов:

1. Данные о систолической функции, полученные с помощью исследования деформации, сопоставлялись с величинами ФВ, которая действительно плохо работает в условиях серьезной митральной недостаточности. Проводились ли подобные сопоставления с другими традиционными методами оценки

глобальной систолической функции, в частности с показателем  $dP/dt$ ?

2. Каковы особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана, тяжелой регургитацией и выраженной систолической дисфункцией? Наблюдались ли случаи, когда хирургическое лечение подобных больных признавалось нецелесообразным?
3. Наблюдались ли различия во влиянии препаратов ИАПФ, БРА и бета-адреноблокаторов на характеристики клапана и левого желудочка у пациентов с болезнью Барлоу и фиброэластиновой недостаточностью?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Эдуарда Геннадиевича Малева «Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы диагностики и ведения пролапса митрального клапана. Автором получены новые данные о патогенезе пролапса митрального клапана и определена возможность его медикаментозной коррекции, что имеет важное значение для современной кардиологии.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, практической значимости и полученным результатам диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а соискатель Э.Г. Малев достоин присуждения

искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заведующий кафедрой  
функциональной диагностики  
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ  
доктор медицинских наук профессор



В.И. Новиков

Адрес СЗГМУ им. И. И. Мечникова: 191015, Санкт-Петербург,  
ул. Кирочная, 41

Адрес: 199106, Санкт-Петербург. Малый пр. 90-369

Рабочий телефон: 303-50-00

E-mail: vladimir.novikov@szgmu.ru

Подпись *В.И. Новиков*  
Заверяю  
ученый секретарь Университета  
*С.А. Сидорова*  
«26» *Сентябрь*

