

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук профессора Подлесова Александра Михайловича 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, цели и задачи диссертационного исследования.** В последние годы проблематика пролапса митрального клапана как самостоятельной нозологической единицы находится в центре внимания врачей многих специальностей – генетиков, кардиологов, кардиохирургов. Несмотря на выявление уже двух генов, мутации в которых приводят к развитию пролапса митрального клапана, патогенетические механизмы развития миксоматозного пролапса остаются неизученными. Их раскрытие создаст широкую перспективу для изучения путей медикаментозной коррекции данной патологии.

Традиционно данные публикуемые в нашей стране свидетельствуют о большой распространенности пролапса митрального клапана, в особенности у молодых лиц женского пола, что расходится с результатами Фремингемского исследования и приводит к чрезмерным мерам по диспансерному наблюдению и повторным эхокардиографическим исследованиям у этой категории лиц.

Особенностью данного заболевания является возможность хирургического восстановления компетентности митрального клапана при выполнении пластики створок. Существенный прогресс в разработке новых методов пластики митрального клапана требует поиска новых подходов к отбору пациентов для кардиохирургического вмешательства. Наметившаяся в последние годы тактика раннего вмешательства делает необходимым

разработку более чувствительных показателей снижения сократимости левого желудочка, поскольку именно снижение сократимости миокарда является основным критерием отбора пациентов для коррекции митральной недостаточности при пролапсе митрального клапана.

Таким образом, диссертационное исследование, целью которого было оценить распространенность, уточнить критерии диагностики, патогенетические механизмы формирования и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана, представляется чрезвычайно актуальным.

Сформулированные автором задачи отражают поставленную цель исследования и включают оценку изменений систолической функции левого желудочка при пролапсе митрального клапана, изучение роли трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и профибротических цитокинов в патогенезе пролапса митрального клапана, прослеживание естественного течения пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста и оценку влияния терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II на морфологию митрального клапана.

**Материал и методы исследования.** Учитывая разнообразие поставленных задач, наличие нескольких эхокардиографических и морфологических форм ПМК, разную тяжесть заболевания в зависимости от наличия или отсутствия митральной регургитации, автором в исследование было включено несколько групп пациентов. Наибольшую группу составили 16185 пациентов, ретроспективный анализ эхокардиограмм которых, позволил впервые оценить встречаемость ПМК в России. Для оценки распространённости ПМК у лиц молодого возраста последовательно обследована группа из 234 человек.

233 пациента, которым была выполнена пластика или протезирование



МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК вошли в ретроспективное исследование. В группу проспективного наблюдения за естественным течением пролапса митрального клапана вошло 78 молодых пациента с ПМК, без умеренной или тяжелой митральной недостаточности. Для них были подобраны адекватные контрольные группы и группы сравнения.

Всем пациентам была выполнена эхокардиография, дополненная анализом деформации миокарда, были проанализированы результаты патоморфологического исследования участков митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве, определялось содержание TGF- $\beta_1$  и TGF- $\beta_2$  в и других цитокинов сыворотке крови, что позволило получить новые данные о патогенезе, функции левого желудочка и морфологических формах данного заболевания. Также был выполнен большой объем дополнительных исследований, включивший фенотипический осмотр, электрокардиографию, нагрузочные пробы (в т.ч. стресс-эхокардиографию), определение тканевого содержания магния и оценку качества жизни с помощью опросника SF-36.

Таким образом, диагноз пролапса митрального клапана был подтвержден не только при эхокардиографическом, но и при патоморфологическом исследовании, а большой дополнительный объем специальных исследования обеспечил получение новых разносторонних данных о заболевании.

**Анализ полученных диссертантом данных.** Результатам собственных исследований и их обсуждению посвящены четыре главы диссертационного исследования. В первой из них определяется пороговый критерий ( $\geq 3$  мм) прогиба створок митрального клапана, который повышает специфичность диагностики пролапса митрального клапана, позволяет выделять пациентов с наиболее выраженными изменениями строения митрального клапана и

функции левого желудочка. При использовании данного критерия распространенность пролапса митрального клапана в России составляет 1,3%, что соответствует общемировым данным. Также автором показано, что неклассический пролапс митрального клапана у лиц молодого возраста не связан со снижением содержания магния в тканях и может быть гипердиагностирован за счет вторичного ПМК при наличии деформации грудной клетки. Сопоставление эхокардиографических и патоморфологических данных оценки строения створок митрального клапана показало, что трансторакальная эхокардиография обладает высокой точностью в дифференциации миксоматоза и фиброэластиновой недостаточности.

Отдельная глава посвящена особенностям систолической функции левого желудочка при пролапсе митрального клапана. Убедительно доказано, что у молодых пациентов с пролапсом митрального клапана наблюдается снижение всех составляющих деформации, скорости деформации и ротации миокарда межжелудочковой перегородки, передней стенки и верхушки; и, обусловленное аномальной тракцией папиллярных мышц, повышение этих показателей в боковой, задней и нижней стенках левого желудочка. При этом оценка деформации миокарда с помощью методики speckle tracking имеет высокую внутри- и межисследовательскую воспроизводимость и может использоваться для раннего выявления нарушений систолической и диастолической функции при ПМК.

Важным результатом исследования состояния левого желудочка является обнаружение у четверти молодых пациентов с ПМК, преимущественно с миксоматозом митрального клапана, при отсутствии значимой митральной регургитации, дилатации левого желудочка, ухудшения его систолической и диастолической функции, что расценено автором в качестве первичной кардиомиопатии на фоне наследственного нарушения соединительной ткани.



Следующая глава посвящена роли трансформирующего фактора роста- $\beta$ . Ее основным результатом является доказательство повышения уровня трансформирующего фактора роста- $\beta$  в сыворотке крови у пациентов с пролапсом митрального клапана, которое приводит к прогрессированию миксоматоза митрального клапана и дисфункции левого желудочка.

В последней главе освещены результаты ведения пролапса митрального клапана. Показано, что естественное течение пролапса митрального клапана сопровождается увеличением глубины пролабирования створок, утолщением задней створки, приростом митральной регургитации и ухудшением качества жизни, в то время как терапия ингибиторами АПФ или блокаторами РА II может использоваться для замедления прогрессирования миксоматоза створок, ремоделирования и дисфункции левого желудочка.

**Научная новизна.** Обследование больших групп пациентов с различными формами пролапса митрального клапана, разнообразие методов исследования позволило получить новые данные о распространенности, диагностике, патогенезе и ведении данного заболевания. Автором впервые, с использованием современных диагностических критериев, оценена реальная встречаемость пролапса митрального клапана в России. Впервые выявлено первичное нарушение функции левого желудочка пациентов с пролапсом митрального клапана, которое зависит от морфологической формы пролапса митрального клапана.

Показана роль трансформирующего фактора роста- $\beta$  в патогенезе пролапса митрального клапана и нарушении функции миокарда левого желудочка при данной патологии. Определено, что именно TGF- $\beta$  является фактором, определяющим прогрессирование миксоматоза при пролапсе митрального клапана. При этом доказана возможность регулирования активности и кардиальных эффектов трансформирующего фактора роста- $\beta$  при терапии ингибиторами АПФ и блокаторами РА II.

Данные результаты позволяют говорить о высокой научной значимости работы для современной кардиологии, поскольку открывают перспективы патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции данного заболевания.

**Практическая значимость.** В ходе работы было разработано большое количество критериев и пограничных значений, использование которых позволяет адекватно диагностировать заболевание и определить прогноз у пациентов с различной тяжестью и осложнениями пролапса митрального клапана. Автором уточнены нормативы длины и толщины створок митрального клапана, эхокардиографические критерии диагностики пролапса митрального клапана.

Определены нормальные и пороговые значения деформации миокарда для выявления локальной дисфункции левого желудочка у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана. Также разработаны, основанные на определении деформации миокарда, критерии раннего выявления дооперационной дисфункции левого желудочка у пациентов с пролапсом митрального клапана, осложненным тяжелой митральной недостаточностью, и критерии восстановления функции левого желудочка после реконструктивной операции на митральном клапане.

Для определения прогноза пациента автором разработан пороговый уровень концентрации трансформирующего фактора роста- $\beta$  в сыворотке крови, превышение которого приводит к прогрессированию пролапса митрального клапана.

**Достоверность и апробация результатов диссертационного исследования.** Большая выборка пациентов, четкие критерии включения, использование современных методов исследования, адекватные методики статистической обработки данных обосновывают достоверность результатов исследования. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из



полученных данных. Результаты исследования представлены на множестве крупных международных и российских конференций. По результатам диссертационного исследования опубликовано 49 печатных работ, в том числе 2 монографии, 3 статьи в англоязычных рецензируемых научных журналах, 16 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. В них отражены все научные положения диссертации.

Результаты диссертационного исследования используются в работе 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.

Рецензируемая работа не вызывает принципиальных **замечаний**, она написана на хорошем литературном языке, оформление не вызывает претензий. Тема диссертационного исследования соответствует специальности, по которой представлена к защите (14.01.05 – кардиология). Следует отметить, что отсутствие схемы взаимоотношений между группами пациентов и условных обозначений обследованных групп затрудняет восприятие работы. При ознакомлении с ней возникли и несколько **вопросов**:

1) Анализ показаний к оперативному лечению проводился в соответствии с рекомендациями АНА/АСС 2008 г. За время исследования опубликованы международные рекомендации 2012 (ESC) и 2014 (АНА/АСС) гг. Прошу уточнить структуру анализируемых групп пациентов с митральной регургитацией в соответствии с этими рекомендациями.

2) Какие исследования необходимо проводить в консультативно-диагностических центрах и в стационарах пациентам с пролапсом митрального клапана?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Малева Эдуарда Геннадиевича «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 самостоятельным завершенным научно-квалификационным исследованием, которое содержит решение важной для кардиологии проблемы определения распространенности, механизмов прогрессирования, принципов диагностики и ведения пролапса митрального клапана.

По актуальности, обоснованности выводов и положений, выносимых на защиту, научной новизне, практической значимости и полученным результатам работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Адрес: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д.5. СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2»

Служебный телефон: (812) 510-94-17

E-mail: [palmi@list.ru](mailto:palmi@list.ru)

Заведующий кардиологическим отделением №1

СПб ГБУЗ «ГМПБ №2»

*Подпись Подлесова А.М.*  
*Подтверждаю:*

Начальник отдела кадров СПб ГБУЗ  
«Городская многопрофильная  
больница №2»

*Подпись*  
(подпись)

*Геращенко*  
(Ф.И.О.)



*Подпись*

*Подлесов А.М.*

*03.10.2014*