

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Гендлина Геннадия Ефимовича

на диссертацию Иртюга Ольги Борисовны

«Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном»,

представленную на соискание ученой степени

доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы.

Одним из наиболее часто встречающихся врожденных пороков сердца является бicuspidальный аортальный клапан. Однако, в настоящее время нет точных данных о распространенности данного порока сердца в России. Пациенты с бicuspidальным аортальным клапаном имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Чаще всего у данной группы пациентов встречается развитие аортального стеноза и дилатации восходящей аорты, при этом аортальный стеноз у данных пациентов формируется в более молодом возрасте, в сравнении с пациентами с трехстворчатым аортальным клапаном.

Известные на сегодняшний день данные о влиянии бicuspidального аортального клапана на развитие дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза противоречивы, также имеется недостаточное количество данных о сочетании аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Патогенез формирования бicuspidального аортального клапана на сегодняшний день также остаётся предметом научных дискуссий.

Кроме того, актуальность изучения аспектов формирования аортального стеноза и расширения аорты обусловлена также рисками грозных осложнений в случае поздней диагностики данных состояний: аортальный стеноз тяжёлой степени без хирургического лечения приводит к тяжелым формам сердечной недостаточности, а дилатация аорты может прогрессировать до аневризмы аорты и осложниться диссекцией.

В диссертационном исследовании Иртюга О.Б. приведены результаты проспективного исследования пациентов с аортальным стенозом и/или дилатацией восходящего отдела аорты и наличием бicuspidального аортального клапана, в рамках которого изучена роль биомаркеров воспаления и кальцификации, а также роль генов сигнального пути Notch в формировании аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты. Представлены данные о клинико-демографических характеристиках пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, показаны результаты сравнительного анализа исходных данных пациентов с трикуспидальным и бicuspidальным аортальным клапаном. Приведены данные о наиболее важных признаках и заболеваниях, ассоциированных с аортальным стенозом и дилатацией восходящего отдела аорты. Продемонстрированы результаты анализа влияния дисбаланса в системе остеопротегерин/RANKL/RANK на формирование аортального стеноза, выявлены предикторы развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией восходящего отдела аорты. А также определена взаимосвязь полиморфных вариантов в генах-участниках сигнального пути Notch с развитием аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты.

Научная новизна и практическая значимость результатов.

Научная новизна диссертационной работы заключается в представлении результатов проспективного исследования пациентов с аортальным стенозом и/или дилатацией восходящего отдела аорты и наличием бicuspidального аортального клапана, в рамках которого изучена роль биомаркеров воспаления и кальцификации, а также роль генов сигнального пути Notch в формировании аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты.

По результатам исследования подтверждена высокая значимость бicuspidального аортального клапана в формировании дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза.

Продемонстрирована прогностическая значимость маркеров кальцификации и воспаления в формировании аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты, определены изменения сигнального пути остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А при формировании аортального стеноза.

Выявлены два новых варианта неопределённой значимости в гене *NOTCH1* у пациентов с аортальным стенозом, которые могут вносить вклад в патогенез заболеваний аорты и аортального клапана и могут быть использованы для прогнозирования риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

Установлены факторы риска развития аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты, определены пороговые значения наиболее существенных из них.

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

Настоящее диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне. Дизайн включает в себя три элемента: ретроспективный анализ, проспективное обсервационное исследование и генетическое исследование. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается полнотой изложенного материала, удовлетворительным объемом выборки, использованием адекватных поставленным задачам методов исследования и статистического анализа данных.

Объем и структура диссертации.

Диссертация Иртыга О.Б. изложена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ. Работа изложена на 302 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами и 117 рисунками. Текст диссертационного исследования включает в себя следующие разделы: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы.

Во введении автором изложена актуальность темы диссертации, научная новизна, практическая значимость, цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, и сведения об апробации полученных результатов.

В первой главе, обзоре литературы, представлен глубокий анализ литературы по проблеме формирования аортального стеноза и расширения восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Последовательность и качество изложенного материала свидетельствует о глубоких знаниях диссертанта в области кардиологии и его способности критически подходить к анализу научных данных. Также диссертантом четко и понятно изложены пробелы в исследуемой проблеме, которые

послужили предпосылками для планирования и проведения диссертационного исследования и полностью обосновывают его актуальность.

Во второй главе, материалы и методы, подробно описаны материал и методы, применяемые в ходе исследования, отражена общая структура диссертации, изложены критерии включения и невключения пациентов, их исходные характеристики, а также представлено подробное описание применяемых методов исследования и статистического анализа данных.

В третьей главе, результаты исследования, представлены данные о клинико-демографических характеристиках пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, показаны результаты сравнительного анализа исходных данных пациентов с трикуспидальным и бicuspidальным аортальным клапаном. Приведены данные о наиболее важных признаках и заболеваниях, ассоциированных с аортальным стенозом и дилатацией восходящего отдела аорты. Продемонстрированы результаты анализа влияния дисбаланса в системе остеопротегерин/RANKL/RANK на формирование аортального стеноза. Выявлены предикторы развития аортального стеноза у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и дилатацией восходящего отдела аорты. Определена ассоциация полиморфных вариантов в генах-участниках сигнального пути Notch с развитием аортального стеноза и дилатацией восходящего отдела аорты.

В четвертой главе, обсуждение, автором представлен глубокий анализ полученных в ходе исследования данных и сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы, научно-обоснованы и полностью соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Замечания к работе. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию Иртыга О.Б. на тему «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленному к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, не имеется.

В рамках научной дискуссии можно сформулировать следующий вопрос к автору диссертационного исследования:

Не считает ли диссертант, что критерии оценки дилатации аорты должны быть изменены для пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном? С учетом имеющихся данных о диссекции аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном при ее меньшем размере в сравнении с пациентами с нормальной морфологией аортального клапана и в связи с этим более ранними показаниями к оперативному лечению.

Заданный вопрос носит уточняющий и познавательный характер и не влияет на общее благоприятное впечатление о качестве диссертационного исследования.

Заключение. Диссертационная работа Иртыга Ольги Борисовны на тему: «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача – определена роль бicuspidального аортального клапана в развитии аортального стеноза и дилатации восходящей аорты, установлена значимость биомаркеров кальцификации в развитии аортального стеноза.

С учетом актуальности, объема проведенной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов, представленная диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №355 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор работы заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:


Профессор кафедры госпитальной терапии
имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования "Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук


Гендлин Геннадий Ефимович

«18» 01 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гендлина Геннадия Ефимовича
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования "Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат медицинских наук


Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Тел. +7 (495) 434-61-29; E-mail: rsmu@rsmu.ru