

## ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии наук Хубулава Геннадия Григорьевича на диссертационную работу 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.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

### Актуальность темы исследования

Представленная диссертационная работа затрагивает важную проблему патогенеза аортального стеноза у пациентов с одним из самых распространенных пороков сердца, а именно бicuspidальным аортальным клапаном (БАК).

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с БАК более высокий, чем у других групп пациентов. Тем не менее, на данный момент распространенность БАК в России не имеет точной оценки.

У пациентов с БАК наиболее часто встречаются такие сердечно-сосудистые осложнения, как развитие аортального стеноза и дилатация аорты. Однако стоит отметить, что именно аортальный стеноз формируется у пациентов с БАК в более молодом возрасте, что несет дополнительные риски.

На сегодняшний день ни вопрос патогенеза формирования бicuspidального аортального клапана, ни данные о влиянии БАК на развитие дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза не носят однозначный характер. Более того, недостаточно и данных о сочетании аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с БАК.

Ввиду угрозы фатальных осложнений в случае поздней диагностики аортального стеноза и дилатации аорты, актуальность изучения аспектов формирования данных состояний как никогда высока. При отказе пациента от хирургического лечения аортального стеноза тяжелой степени состояние может прогрессировать до диссекции и разрыва аневризмы аорты.

Таким образом, актуальность исследования аспектов формирования аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты у пациентов с наличием бicuspidального аортального клапана не вызывает сомнений, а ряд острых вопросов диктует необходимость дальнейшей разработки данной проблемы. Все это послужило закономерным основанием для проведения научного исследования Иртюга О.Б.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

В диссертационном исследовании Иртюга О.Б. впервые представлены результаты проспективного исследования пациентов с аортальным стенозом и/или дилатацией восходящего отдела аорты и наличием бicuspidального аортального клапана. Продемонстрирована высокая значимость БАК в развитии аортального стеноза и дилатации восходящего отдела аорты, а также изучена роль генов Notch сигнального пути в формировании данных состояний и выявлены редкие варианты в генах Notch сигнального пути, ассоциированные с сочетанием двух патологий.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Установлено, что пациенты с бicuspidальным аортальным клапаном относятся к группе высокого риска формирования сочетанной патологии аорты и аортального клапана – дилатации восходящего отдела аорты и аортального стеноза. Диссертантом представлена целесообразность включения в диспансерное наблюдение оценку диаметра аорты при выявлении аортального стеноза у пациентов с подтвержденным БАК для дальнейшего планирования объема необходимых визуализирующих методов исследования (мультиспиральной компьютерной томографии или эхокардиографии).

На основании проведенных исследований автором диссертационной работы выявлены новые механизмы развития аневризмы аорты и аортального стеноза, которые существенно расширяют представление о патогенезе данных состояний у пациентов с БАК, что, в свою очередь, предполагает новые подходы к назначению таргетной терапии аортального стеноза путем воздействия на систему остеопротегерин/ RANKL/RANK и фетуин-А.

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



## **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы, вытекают из изложенного материала и полностью ему соответствуют. Степень обоснованности обусловлена конкретно поставленной целью и задачами исследования, достаточным объемом проведенных исследований на каждом этапе работы (ретроспективный анализ, проспективное наблюдательное исследование и генетическое исследование), высоким уровнем современных методик анализа, а также использованием адекватных методов статистической обработки полученных данных, отвечающих поставленным цели и задачам исследования.

## **Оценка содержания и структуры диссертации**

Диссертация оформлена в традиционном стиле согласно всем предъявляемым требованиям ВАК и ГОСТ, отличается высоким качеством и аккуратностью оформления, написана четко и логично доступным и в то же время грамотным научным языком. Анализ полученных данных и их обсуждение проводится по ходу изложения материала, а также отдельно в различных главах работы.

Диссертация изложена на 302 страницах машинописного текста. Список литературы представлен 472 источниками, из которых 12 отечественных и 460 иностранных. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами и 117 рисунками.

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.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору литературы по изучаемой проблеме. На основании литературных сведений автор изучил проблему формирования аортального стеноза и расширения восходящего отдела аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Подробно рассматриваются все аспекты патогенеза состояний, риски развития сердечно-сосудистых осложнений и распространенность проблемы. Материал изложен грамотно, последовательно и понятно, что служит логичной предпосылкой для проведения диссертационного исследования.

Во второй главе, описывая материалы и методы, применяемые в ходе исследования, диссертант показал себя опытным и грамотным клиницистом и зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала и адекватных методов исследования. В главе проанализирован достаточный фактический материал. Подробное описание применяемых методов исследования и статистического анализа данных позволяет говорить о правильности выбранных методов.

В главах с третьей по шестую автор приводит данные собственного исследования. Так, приведены данные о клинико-демографических характеристиках пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, показывает результаты сравнительного анализа исходных данных пациентов с трикуспидальным и бicuspidальным аортальным клапаном. Автором 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 седьмой главе автором представлен полноценный анализ полученных данных и сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материалов проведённого исследования, объективны и последовательны, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

По теме диссертационной работы опубликовано 67 печатных работ, из них 5 статей в англоязычных рецензируемых журналах и 23 статьи в российских научных изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Автореферат и научные публикации по теме работы в полной мере отражают содержание диссертации.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводы работы**

Диссертационное исследование Иртюга О.Б. оставляет, в целом, благоприятное впечатление и вносит значительный вклад в изучение проблемы формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном.

Результаты работы можно широко использовать в практической работе кардиологических отделений, учебном процессе в ходе обучения в клинической ординатуре, аспирантуре и циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации у врачей кардиологов.

Принципиальных замечаний по содержанию и структуре диссертационного исследования нет. В порядке дискуссии и обсуждения работы хотелось бы получить от автора ответ на следующий вопрос:

1. Чем можно объяснить латентное течение инфекционного эндокардита у пациентов с аортальным стенозом и БАК?
2. Почему, по вашему мнению, аортальная недостаточность является предиктором развития аортального стеноза?
3. В хирургическом сообществе дискутируется вопрос о целесообразности выполнения клапаносохраняющих операций у больных с БАК и ДВОА. Может ли автор с точки зрения проведенного исследования дать рекомендации о целесообразности или нецелесообразности таких вмешательств у конкретного пациента?
4. При выполнении АКШ пациенту с компетентным БАК есть ли критерии, которые бы свидетельствовали о необходимости одновременной замены такого клапана?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Иртюга Ольги Борисовны «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», выполненная в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России под руководством доктора медицинских наук, профессора Моисеевой Ольги Михайловны, представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой определена значимость бicuspidального аортального клапана в развитие аортального стеноза и/или дилатации восходящего отдела аорты, разработаны шкалы стратификации риска их развития.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных данных представленная диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п.9-14 «Положение о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в актуальной редакции с изменениями согласно постановлениям Российской Федерации №355 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1093 от 10.11.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021г., №1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., №415 от 18.03.2023 г., №1786 от 26.10.2023 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой



