

ОТЗЫВ

член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора, доктора медицинских наук, на автореферат диссертации Иртюга Ольги Борисовны на тему: «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

Бicuspidальный аортальный клапан (БАК) – один из самых распространенных врожденных пороков сердца (ВПС), встречаемость которого, по различным оценкам, варьирует от 0,5 до 2%. Однако в настоящее время распространенность БАК в РФ не оценена.

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с БАК значительно выше, чем в общей популяции. По результатам немногочисленных когортных исследований, наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с БАК являются аортальный стеноз (АС) и расширение аорты. Ранее было показано, что БАК остается основной причиной АС у лиц моложе 60 лет (59%), тогда как у пациентов с АС старше 75 лет данная патология диагностируется в 35% случаев.

Актуальность изучения патогенеза АС связана не только с широкой его распространенностью, но и высокой частотой фатальных осложнений в случае поздней диагностики порока или отказа пациента с тяжелым стенозом от оперативного вмешательства. В свою очередь, диссекция и разрыв, осложняющие течение аневризмы аорты, по частоте летальных исходов опережают смертность при СПИД.

Таким образом, изучение особенностей клинического течения и патогенетических процессов формирования АС и расширения аорты, в том числе с применением современных методов генетического тестирования, является актуальным с научной и практической точек зрения.

Несмотря на важные открытия и значительный прогресс в понимании патогенеза АС и ДВОА в течение последних 10–15 лет, до сих пор основными механизмами формирования ДВОА и/или АС у пациентов с БАК и ТАК считаются гемодинамические и генетические факторы. Остаются нерешенными многочисленные вопросы, связанные с профилактикой, диагностикой и лечением АС и ДВОА. Единственным доступным и эффективным методом лечения пациентов с тяжелым АС и патологической дилатацией аорты остается хирургический. Актуальность обсуждаемой проблемы подчеркивает и тот факт, что более 70% хирургических вмешательств по поводу протезирования АК в РФ выполнено по поводу дегенеративного АС. Ежегодно в РФ проводится более двух тысяч операций с искусственным кровообращением по причине аневризмы восходящего отдела аорты. До сих пор неясны основные механизмы формирования АС, ДВОА или их сочетания у пациентов с БАК. Известно, что риск диссекции аорты у пациентов с ДВОА и БАК в несколько раз выше, чем у пациентов с ДВОА и ТАК.

На этом фоне диссертационное исследование Иртюга Ольга Борисовна «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном» является крайне актуальным.

Научно-практическая значимость

Автором в рамках исследования был проведен поиск новых инструментальных и клинических параметров, ассоциированных с риском развития АС и ДВОА у больных с БАК. Исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе были проанализированы результаты трансторакальных эхокардиографических (ЭХО-КГ)

исследований 145 454 пациентов, вторым этапом проведен анализ данных 526 пациентов с БАК (n= 296) и с ТАК (n= 230). Также у 171 прооперированных пациентов был проведен забор биологического материала для дальнейшего анализа маркеров кальцификации и матриксных металлопротеиназ 2, 9 типов в тканях. Это обеспечивает высокую точность полученных результатов.

В рамках исследования, автором были получены сведения, подтверждающие гипотезу о высокой значимости БАК в формировании сочетанной патологии аорты и АК – ДВОА и АС. Показано, что наличие БАК повышает риск развития АС в 5 раз, а сочетанной патологии: АС и ДВОА - в 13 раз. Кроме этого, в работе автора была доказана прогностическая значимость маркеров кальцификации и воспаления в формировании АС и ДВОА, а также выявлены изменения сигнального пути остеопротегерин/RANKL/RANK и фетуина-А при формировании АС, и определены пороговые значения остеопротегерина, sRANKL, фетуина-А, повышающие риск развития АС.

В диссертационной работе автора также были выявлены два новых варианта неопределённой значимости в гене NOTCH1 (E1305K и D1267N) у пациентов с АС, а также новый вариант неопределённой значимости S2449R у пациентов с ДВОА, которые могут вносить вклад в патогенез заболеваний аорты и аортального клапана. Выявлены редкие варианты неопределённой значимости в генах Notch сигнального пути, ассоциированные с сочетанием АС и ДВОА у пациентов с БАК. Показан протективный эффект rs3812603 в отношении аортального стеноза вне зависимости от типа аортального клапана.

Достоверность полученных результатов исследований не вызывает сомнений. Диссертационное исследование имеет четко выстроенный дизайн, подтверждается крупной выборкой включенных пациентов, правильным применением современных методов статистической обработки полученных результатов. На основе системного анализа и полученных в ходе исследования результатов, автором сформулированы

ценные практические рекомендации. Выводы соответствуют цели и задачам исследования, обоснованы и ясно изложены.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 67 печатных работ, из них 15 статей – в англоязычных журналах, входящих в международные реферативные системы цитирования и базы данных: Scopus и/или Web of Science и 23 статьи – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Диссертационная работа Иртюга О.Б. соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, демонстрирует исключительное владение проблемой, способность к научному поиску и анализу. Положения, выносимые на защиту, доказываются представленными в работе данными и полностью соответствуют выводам и практическим рекомендациям.

По результатам изучения автореферата можно сделать заключение, что диссертационное исследование Иртюга Ольги Борисовны «Клинико-патогенетические аспекты формирования аортального стеноза и расширения аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, полностью соответствует данной специальности и является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научного вопроса выявления клинико-патогенетических особенностей формирования аортального стеноза и/или расширения восходящего отдела аорты в зависимости от типа аортального клапана для разработки персонализированного подхода к ведению пациентов, имеющих важное значение для практического здравоохранения.

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

соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 с изменениями и дополнениями от 18 марта 2023 года № 415.

Иртюга Ольга Борисовна полностью заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук


Арутюнов Григорий Павлович

Подпись член-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Арутюнова Г.П. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, к.м.н., доцент



Ольга Михайловна Демина

Дата: « 07 » 12 2023 г.

Контактная информация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон +7 (495) 434-84-64, e-mail: rsmu@rsmu.ru