

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Рамеева Вилена Вилевича, профессора кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Нгуен Тхань Луана «Диагностика и особенности течения инфильтративных заболеваний сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.20. Кардиология.

Актуальность выполненной работы.

Актуальность диссертационной работы сомнений не вызывает. Известно, что инфильтративные заболевания сердца (ИЗС) по-прежнему остаются серьезной проблемой. Ввиду того, что настороженность и осведомленность врачей в отношении ИЗС относительно низкая, а их физиологические и морфологические характеристики переменчивы, довольно часто возникают диагностические и лечебные ошибки. Анализ пациентов показывает, что в подавляющем большинстве случаев они имеют коморбидные патологические состояния. Продолжительность диагностического поиска при ИЗС достаточно длительна.

Это ставит перед медицинским сообществом целый ряд прикладных задач, целью которых является исследование аспектов диагностики и особенностей течения ИЗС среди различных групп кардиологических пациентов, разработка маршрутизации и оптимизация ведения.

Новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций.

Научная новизна работы Нгуен Тхань Луана заключается в определении частоты диагностики амилоидоза в многопрофильном стационаре г.Москвы,

частоты диагностики болезни Фабри в Москве и Московской области, частоты поражения сердца при системном амилоидозе, МПС, болезни Фабри, саркоидозе. Было установлено, что самым частым ИЗС является амилоидоз сердца. Средняя частота диагностики амилоидоза в многопрофильном стационаре г.Москвы за период с 2008 по 2019 г составила 12,6/100 тыс госпитализированных. Поражение сердца является одним из доминирующих проявлений у больных системным амилоидозом, болезнью Фабри, при носительстве мутантного гена мукополисахаридоза и относительно реже встречается у пациентов с саркоидозом. Автором разработана классификация ИЗС MORAL-STAGE, содержащая детальную информацию о морфофункциональном фенотипе поражения сердца (Morfofunctional - M), поражении органов-мишеней (Organ/system involvement - O), риске смерти от сердечно-сосудистых причин (Risk of cardiac death - R), возрасте дебюта заболевания и старта терапии (Age of onset/starting treatment - A), внутривлечочной/внеклеточной локализации патогенетического процесса (Localization of pathological process - L), функциональном классе хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стадии инфильтративного поражения сердца (Stages - S), особенностях патогенетической/симптоматической терапии (Treatment - T), типе аритмии и нарушений проводимости (type of arrhythmias, conduction disturbance - A), генетических мутациях и характере наследования (Genetic - G), этиологии заболевания (Etiology - E). Были выявлены новые маркеры ИЗС, в том числе индекс $MLi > 4,38 \text{ г/м}^2/\text{мм}$ (рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, деленное на сумму амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей в мм), индекс $MBc > 67,67 \text{ г/м}^2/\text{мВ}$ (рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела, деленное на индекс Соколова-Лайона ($SV1 + RV5$ или $RV6$) в мВ), стандартное отклонение усредненных за 5 минут интервалов NN ($SDANNi$) < 105 мс, циркадный индекс $< 1,185$, треугольная интерполяция интервалов NN ($TINN$) $< 511,7$ мс. Впервые предложена классификация степени утолщения створок митрального и аортального клапанов сердца. Впервые проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы у родителей пациентов с мукополисахаридозами, показана возможность клинических проявлений поражения сердца у носителей мутантного гена мукополисахаридоза. Разработана шкала

диагностики амилоидоза у пациентов с утолщением стенки ЛЖ, алгоритм скрининга на ИЗС, предложена схема маршрутизации для пациентов с амилоидозом или с подозрением на амилоидоз для внедрения в Москве и Московской области

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Степень обоснованности диссертационной работы, достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении большого клинического материала и теоретических положений последних лет по проблеме ИЗС. В работе использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований. Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое значение в диагностике ИЗС и ведении пациентов с ИЗС.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, получено 1 Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022622513 от 17.10.2022 «База данных в соответствии с классификацией инфильтративных заболеваний сердца - MORAL-STAGE».

Кроме того, основные положения диссертации доложены и рекомендованы к защите на совместном межкафедральном совещании кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г.М. Савельевой» ДЗМ, а также на 56th ERA-EDTA Congress (Будапешт/Венгрия, 2019), 18th European Congress of Internal

Medicine (Лиссабон/Португалия, 2019); Heart Failure 2019 and the World Congress on Acute Heart Failure (Афины/Греция, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); XIV, XVII, XVIII Международных Пироговских научных медицинских конференциях студентов и молодых ученых (Москва, 2019, 2022, 2023), X научно-практической конференции «Нестеровские чтения» (Москва, 2022), Международной академической конференции между Цзилиньским университетом (КНР) и РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Амилоидоз сердца» (Москва-Цзилинь, 2022), II Российском форуме с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2022), XII Всероссийском конгрессе «Детская кардиология 2022» (Москва, 2022), 12-й межвузовской конференции молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной памяти заслуженного врача России проф. И. И. Чукаевой (Москва, 2023, I место в конкурсе молодых ученых).

Оценка содержания и оформления работы, её завершённость в целом.

Согласно цели и поставленным задачам в работу были включены 437 пациентов. Исследование состояло из 4 этапов.

1 этап - Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с верифицированным инфильтративным заболеванием, при котором возможно поражение сердца.

2 этап - Скрининг на ИЗС был проведен среди пациентов с наличием маркеров ИЗС и включал генетическое, ферментативное и морфологическое исследования.

3 этап - Наблюдательное проспективное исследование больных с подтвержденным ИЗС. Группой сравнения являлись 30 пациентов с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) без подтвержденного ИЗС.

4 этап - Оценка прогноза пациентов с амилоидозом и пациентов с ГКМП.

В рамках проспективного этапа проводилось расширенное физикальное обследование с оценкой наличия симптомов и признаков, функционального класса (ФК) ХСН NYHA, измерением артериального давления через 1 и 3 мин после перехода из положения сидя в вертикальное положение для подтверждения/исключения ортостатической гипотензии, выявлением кардиальных и экстракардиальных маркеров ИЗС в соответствии с разработанным чек-листом (см. Приложение Б к диссертации), а также ЭКГ, ЭХОКГ, ХМ ЭКГ, анализ крови на тропонин I, NT-proBNP, цистатин С, оценка выраженности клинической симптоматики ХСН в соответствии с ШОКС и оценка качества жизни по опроснику SF36.

Особенностью работы было исследование аспектов диагностики и особенностей течения ИЗС среди различных групп кардиологических пациентов, а также разработка схем маршрутизации и оптимизации их ведения.

Дизайн исследования позволил провести сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей в сформированных группах пациентов и оценить их связи и различия.

Полученные данные анализировали с помощью современных методов медицинской статистики, проводили корреляционный анализ исследуемых показателей.

Объем выборки, уровень статистической обработки и интерпретация полученных данных позволяют сделать вывод об объективности и статистической значимости полученных автором результатов.

Научные положения и выводы полностью отражают результаты исследования, согласуются с его целью и задачами.

Структура работы является традиционной. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение), выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего в себя 206 источников: 23 отечественных, 183 зарубежных и приложения. Диссертация изложена на 187 страницах, иллюстрирована 28 рисунками и 22 таблицами.

Во введении представлены: актуальность работы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором детально освещаются социальная значимость и бремя ИЗС, клинические симптомы и признаки ИЗС, современные методы диагностики и лечения ИЗС.

В главе материалы и методы подробно описаны дизайн исследования, методики, использованные в работе.

В третьей и четвертой главах отражены результаты собственных исследований, имеющие достаточный объём клинических и лабораторно-инструментальных данных. Результаты работы подробно описаны и хорошо проиллюстрированы в виде таблиц и рисунков. Автором количественно продемонстрирована возможность диагностики амилоидоза, болезни Фабри в Москве и Московской области, определены структурно-функциональные особенности поражения сердца при амилоидозе, мукополисахаридозах и носительстве, болезни Фабри, саркоидозе, разработан алгоритм скрининга на ИЗС, схема маршрутизации пациентов. Была определена чувствительность и специфичность различных маркеров ИЗС, в том числе повышения эхогенности и зернистости миокарда, утолщения створок клапанов, межпредсердной перегородки (МПП) и стенки правого желудочка (ПЖ), нарушения диастолической функции ЛЖ, наличия ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ), нарушений ритма и проводимости неясной этиологии, укороченного интервала PQ, снижения суммы амплитуд комплексов QRS в отведениях от конечностей и индекса Соколова-Лайона, нарушения variability сердечного ритма (индексов SDANNi, циркадный индекс, TINN), масс-вольтажной диссоциации (отражением которой являются

индексы MLI и MBc). Выделены группы пациентов с высоким риском ИЗС, а именно лица, имеющие утолщение стенки ЛЖ ≥ 12 мм в сочетании с клиническими маркерами ИЗС, скрининг состояния которых может позволить прижизненно диагностировать заболевание, своевременно начать терапию и улучшить прогноз жизни и течения заболевания. Выявлены факторы неблагоприятного прогноза больных с амилоидозом, в том числе снижение ФВ ЛЖ, гипопроотеинемия, отсутствие патогенетической терапии. Предложена классификация ИЗС MORAL-STAGE, всесторонне отражающая индивидуальные особенности пациента. Разработаны алгоритмы скрининга на ИЗС и маршрутизации пациентов, которые могут быть внедрены в работу врачей кардиологов, терапевтов, неврологов, нефрологов и генетиков.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из материалов работы и свидетельствуют о достижении её цели. Практические рекомендации достаточно аргументированы.

Недостатки работы.

В целом, выполненную работу можно признать хорошо выполненной. Однако, в работе встречаются стилистические ошибки, некоторые «неудачные» выражения, есть несколько опечаток, что, однако, не затрудняет понимания материала в целом.

Приведённые мною замечания могут быть исправлены автором самостоятельно, не снижают научной и практической ценности диссертационной работы. Хочется отметить, что работа завершена по замыслу и результатам.

Заключение.

Диссертация Нгуен Тхань Луана «Диагностика и особенности течения инфильтративных заболеваний сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, представляет собой законченное научно-квалификационное исследование. Данная работа имеет важное теоретическое и практическое значение, по своему объему и методическому уровню соответствует требованиям п.9 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Нгуен Тхань Луан, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Рамеев В.В.

«31» 01 2024г.

Подпись профессора Рамеева Вилена Вилевича заверяю:



В. Комякина С.В.

«31» 01 2024г.

Адрес: Россия, 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Телефон: +7 (499) 450-88-89

Сайт: <https://www.sechenov.ru>