

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Моисеевой Ольги Михайловны на диссертационную работу Бурдейной Анны Львовны на тему: «Роль атерогенных липопротеидов в развитии дегенеративного стеноза аортального клапана»
по специальности :14.01.05 – кардиология

Актуальность исследования

Кальциноз аортального клапана – один из самых распространенных приобретенных пороков сердца, частота которого в структуре клапанной патологии превышает 40%. Несмотря на снижение смертности из-за увеличения объема кардиохирургических и транскатетерных вмешательств, проблема аортального стеноза по-прежнему остается достаточно острой. По мнению большинства экспертов, доля пациентов, которые будут нуждаться в хирургическом лечении к 2050 году, возрастет как минимум в два раза. Патофизиологические механизмы клапанной кальцификации активно изучаются в последние годы. Однако до сих пор не разработан эффективный метод медикаментозной профилактики данной патологии, который позволил бы не только сдерживать прогрессирование заболевания, но и, соответственно, избавил бы пациента от потенциального хирургического вмешательства.

Высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и артериальная гипертензия являются традиционными факторами риска большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и дегенеративного аортального стеноза. Однако снижение уровня ХС-ЛПНП во всех ранее проведенных клинических исследованиях не влияло на темпы прогрессирования аортального стеноза. Последнее десятилетие ознаменовалось резким повышением интереса к роли липопротеина (а) в патогенезе аортального стеноза, которое связано с результатами широкогеномного исследования, подтвердившего двукратное увеличение риска кальцификации аортального клапана у пациентов в определенном генотипом *LPA*. Кроме того, в ряде популяционных исследований показано, что повышение уровня липопротеина (а) >90 мг/дл ассоциировано с

трехкратным увеличением риска развития аортального стеноза. Высокая распространенность повышенного уровня липопротеина (а) в общей популяции населения и его тесная связь с развитием аортального стеноза позволяют рассматривать липопротеин (а) в качестве потенциальной терапевтической мишени для профилактики аортального стеноза. Наряду с этим, достоверные данные о связи низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) с развитием аортального стеноза по-прежнему отсутствуют. Нуждается в уточнении и роль липопротеина (а) в патогенезе аортального стеноза в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС).

Таким образом, диссертационное исследование, которое ставит своей целью оценить связь атерогенных липопротеидов и маркеров воспаления с наличием дегенеративного аортального стеноза трехстворчатого аортального клапана, имеет несомненную актуальность.

Научная новизна и практическое значение

В диссертационной работе Бурдейной Анны Львовны получены новые данные, подтверждающие связь повышенного уровня липопротеина (а) в сыворотке крови с наличием аортального стеноза вне зависимости присутствия ИБС. Хотя отмечено, что более высокие концентрации липопротеина (а) зарегистрированы в группе пациентов с сочетанной патологией. Автором продемонстрировано, что повышенная концентрация липопротеина (а) ассоциируется с наличием аортального стеноза вне зависимости от традиционных факторов риска. В рамках исследования выявлено, что частота гетерозиготного генотипа *LPA* для rs3798220 выше у пациентов с аортальным стенозом по сравнению с пациентами без данной патологии вне зависимости от сопутствующей ИБС. Наряду с этим, отмечено, что у пациентов с гетерозиготным генотипом медиана концентрации липопротеина (а) значительно выше, чем у пациентов с «дикими» генотипами гена *LPA* по rs3798220 и rs10455872 полиморфизмам. Не установлено ассоциации между низкомолекулярным фенотипом апобелка (а) и наличием

аортального стеноза у пациентов с и без сопутствующей ИБС. Автором отмечено, что связь ХС-ЛПНП с аортальным стенозом выявляется только у пациентов с документированной ИБС.

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

Достоверность, полученных в работе результатов, определяется достаточным объемом клинического материала, включающем 313 пациентов: 164 пациента с аортальным стенозом, разделенных в зависимости от наличия (n=102) или отсутствия (n=62) ИБС, а также включением 44 пациентов группы контроля – без аортального стеноза и ИБС. Кроме того, автор использовал группу сравнения, куда вошли пациенты без аортального стеноза, но имеющие ИБС (n=105). Количество включенных в исследование больных было достаточным для решения поставленных задач.

Достоверность полученных в исследовании результатов не вызывает сомнений, так как опирается на широкий спектр современных клинко-инструментальных и лабораторных методов исследования. Полученный материал обработан с применением современных методов статистического анализа, что позволило автору сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации.

Общая характеристика работы

Диссертация Бурдейной А.Л. выполнена в традиционном стиле, состоит из четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 145 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 36 рисунками.

Содержание и структура диссертации соответствуют общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Во введении автор четко и структурированно излагает актуальность выбранной темы. Цель диссертации сформулирована четко, задачи конкретны и полностью соответствуют цели исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором автор подробно анализирует актуальные вопросы клинического течения, патогенеза и подходов к лечению дегенеративного аортального стеноза. Подробно автор останавливается на роли липопротеина (а) и аутоаксина в патогенезе аортального стеноза, что подчеркивает актуальность изучаемой проблемы.

Вторая глава посвящена методической части. В главе приведены сведения об используемых современных методах исследований, в том числе клинических (отбор пациентов), инструментальных (электрокардиография, эхокардиография) и лабораторных (липидный профиль, определение концентрации липопротеина (а), аутоаксина, фенотипирование апо(а), генотипирование *LPA*), что позволяет получить полное представление о характере проведенного исследования, объективности и достоверности представленных результатов.

В главе «**Результаты**» представлены данные анализа атерогенных липопротеинов группах больных с аортальным стенозом, в группе сравнения и группе контроля. Проведен анализ простых полиморфизмов гена *LPA* и профиля маркеров воспаления. Результаты исследования хорошо иллюстрированы большим количеством таблиц и рисунков.

В главе «**Обсуждение**» критически проанализированы результаты собственного исследования и данные литературы.

Выводы вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют задачам и в достаточной степени аргументированы. Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Основные результаты диссертации представлены на многочисленных международных и российских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ: 5 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 6 тезисов. Результаты исследования внедрены в

научную и практическую работу отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Оценивая работу в целом, необходимо отметить ее целостность и последовательность изложения, современность использованных методов исследования, несомненную научную новизну и практическую ценность.

При общей положительной оценке работы Бурдейной А.Л. в качестве замечания следует отметить наличие технической ошибки, допущенной в рисунке 28, где данные скорости оседания эритроцитов не соответствуют таблице 9.

В ходе изучения диссертационной работы А.Л. Бурдейной возник ряд вопросов:

1. Иммуновоспалительный процесс в развитии аортального стеноза, как правило, доминирует на ранних стадиях заболевания, уступая в дальнейшем процессу кальцификации. Как Вы объясняете повышение маркеров воспаления в группе больных с аортальным стенозом, где большинство пациентов имели тяжелый аортальный стеноз?
2. Известно, что кальцификация трехстворчатого аортального клапана ассоциирована с традиционными факторами риска, такими как возраст и артериальная гипертензия. Как Вы объясните, что при анализе Вашей популяции подобной ассоциации не выявлено?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бурдейной Анны Львовны на тему: «Роль атерогенных липопротеидов в развитии дегенеративного стеноза аортального клапана» по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненной под руководством доктора медицинских наук Ежова Марата Владиславовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – выявление связи между уровнем атерогенных липопротеидов, маркеров воспаления и наличием

дегенеративного аортального стеноза. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 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 диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор диссертации Бурдейная Анна Львовна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

главный научный сотрудник,
руководитель научно-исследовательского
отдела некоронарогенных заболеваний сердца,
директор Института сердца и сосудов
ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук


О.М. Моисеева

Подпись доктора медицинских наук **Моисеевой Ольги Михайловны**
«ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Федосhev

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, тел. +7 (812) 702-37-30 e-mail: fmrc@almazovcentre.ru сайт: <https://www.almazovcentre.ru/>

Дата 21.02.2022