

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Акимовой Натальи Сергеевны на диссертацию Щукиной Елены Викторовна «Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: механизмы прогрессирования, прогнозирование, обоснование лечебной и профилактической тактики», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы исследования

Актуальность диссертационного исследования Щукиной Е.В. обусловлена следующими позициями. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) продолжает оставаться одной из ведущих проблем современной кардиологии. Сейчас ХСН приобрела характер глобальной пандемии, в настоящее время в мире около 26-28 миллионов больных с ХСН. Полагают, что у 1 из 5 лиц общей популяции в мире в возрасте > 40 лет в течение последующей жизни разовьется ХСН. Также считается, что примерно 1 из 5 уже имеющих ХСН больных погибнет в течение ближайшего года. У больных с ХСН развиваются инвалидизирующие клинические проявления, нередко рефрактерные к лечению, требующие повторных госпитализаций и значительно ухудшающие качество жизни. 4-летняя смертность лиц с ХСН достигает 50%.

Хотя спектр причин ХСН весьма широк и включает различные поражения сердца – от перегрузки камер при клапанных пороках до действия экзогенных кардиотоксических факторов, однако в структуре этиологии ХСН лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным ряда крупных исследований в Российской Федерации в развитии до 70 % случаев ХСН ведущую роль играет ИБС, обычно с перенесенным ИМ, нередко в сочетании с артериальной гипертонией.

Высокая распространенность и неблагоприятный прогноз, сравнимый с таковым при онкологических поражениях, делают задачу изучения механизмов становления и прогрессирования, а также поиск пути замедления темпа прогрессии ХСН при ИБС весьма актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологии и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам.

Работа хорошо спланирована, задачи исследования представлены подробно. Все пациенты вошедшие в исследование довольно тщательно и хорошо обследованы с использованием широкого спектра клинических, лабораторных и лучевых методов исследования, включавших, наряду с традиционной эхокардиографией, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Полученные в ходе работы результаты достоверны и аргументированы тщательной статистической обработкой данных с использованием нескольких видов статического анализа. Так, для прогнозирования развития и прогрессирования различных клинико-патофизиологических вариантов ХСН при ИБС, а также выбора дополнительных лечебных программ, направленных на профилактику и лечение этих клинико-патофизиологических вариантов использованы методы математического моделирования. Для выявления степени влияния факторных признаков, определяющих риск развития патологии был использован метод построения многофакторных логистических регрессионных моделей. Для оценки адекватности модели использовался метод анализа кривых операционных характеристик (ROC-analysis).

Сформулированные выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна и практическая значимость работы

Научная новизна проведенного диссертационного исследования заключается в том, что была установлена возможность методов МСКТ и МРТ в выявлении дополнительной (к данным эхокардиографии) информации о состоянии региональной сократимости левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической функции. Установлено, что для уточнения темпа прогрессирования ремоделирования ЛЖ важную дополнительную информацию дает оценка коронарного кальциевого индекса – по данным МСКТ и степени выраженности диффузного интерстициального фиброзирования миокарда – по данным МРТ. Продемонстрирована важность роли концентрического ремоделирования ЛЖ в развитии последующих структурно-функциональных нарушений и прогрессировании ХСН, а также связь ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ с наличием значений фракции выброса ЛЖ в пределах 50-59 %, составляющих нижний сегмент нормальных уровней. Впервые установлено и обосновано наличие связи исходных уровней гормонов (альдостерона, ангиотензина II, норадреналина) и биомаркеров (МНУП, ММП-2 и -9, ТИМП-1, Гал-3) не только с развитием ремоделирования ЛЖ и прогрессированием клинических проявлений ХСН, но и с эффективностью дополнительных лечебных программ, примененных в исследовании. Впервые при использовании комплекса лучевых методов диагностики, изучении уровней гормонов и биомаркеров, а также длительном проспективном наблюдении автором разработана концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН при ИБС. Установлены и обоснованы критерии прогнозирования ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ; определены факторы риска развития и прогрессирования нарушения функции ЛЖ, как систолической, так и диастолической, а также факторы риска прогрессирования клинических проявлений ХСН. Впервые на основании данных проспективного наблюдения и статической обработки разработана и

обоснована концепция прогнозирования эффективности и безопасности дополнительных лечебных программ у больных ХСН при ИБС.

Теоретическая ценность работы состоит в том, что при проведении комплексного исследования гормонов и биомаркеров получены новые данные о механизмах становления и развития структурно-функциональных нарушений ЛЖ, в частности и развития ХСН в целом.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложенная автором и обоснованная концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН при ИБС позволяет повысить качество диагностики ускоренного темпа ремоделирования ЛЖ и нарастания степени ХСН. Кроме того концепция прогнозирования эффективности различных видов лечебных подходов позволяет повысить эффективность лечения больных ХСН при ИБС за счет применения дополнительно к стандартным лечебным программам, таких вариантов лечения как уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, титрование антагонистов минералокортикоидных рецепторов и статинов, коррекция железодефицитной анемии, применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Щукиной Е.В. написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком. Диссертация состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 86 рисунками и 56 таблицами, которые значительно облегчают восприятие материала. Список литературы включает 335 ссылок – 99 кириллицей и 236 латиницей.

Во введении достаточно четко представлена актуальность и степень разработанности научной темы, определены цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, кратко изложена

методология исследования, сформулированы положения выносимые на защиту, степень достоверности результатов и выводов, а также сведения об апробации результатов исследования.

В обзоре литературы приведены данные об актуальности изучаемой автором проблемы, подробно рассмотрены механизмы формирования ХСН у больных с ИБС. Автор акцентирует внимание на важности влияния различных гормонов и биомаркеров в становлении и прогрессировании ХСН. Весомая часть обзора литературы посвящена месту инструментальных методов исследования в диагностике и прогнозировании ХСН, в том числе и МСКТ и МРТ сердца. В заключительной части обзора литературы представлены данные об основных лечебных подходах, применяемые у больных с ХСН.

Во второй главе автор дает характеристику методов исследования и больных основной и контрольной групп. Следует отметить четко описанный общий дизайн исследования, а также подробное описание каждого из вариантов лечения, примененного дополнительно к стандартному.

Третья и четвертая главы посвящены характеристике нарушений структуры и функции ЛЖ сердца по данным комплекса лучевых методов исследования и оценке уровней гормонов и биомаркеров у больных с ХСН при ИБС. Результаты, представленные в этих главах, свидетельствуют о неоднородности процесса развития структурно-функциональных изменений ЛЖ при ИБС. В части случаев отмечено преобладание одних особенностей ремоделирования ЛЖ (его дилатации, систолической дисфункции), в других – иных (разных вариантов диастолических нарушений ЛЖ), в третьих – их комбинации. Достаточно разнородны и изменения уровней изученных гормонов и биомаркеров, что также свидетельствует о существовании различных вариантов нарушений биологических регуляторных систем.

В пятой главе представлены клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления обследованных больных и обоснована

концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН. Здесь следует отметить, что автором по совокупности результатов нескольких видов статистического анализа, определены факторы риска ускоренного развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ, развития / прогрессирования нарушений его систолической и диастолической функции, а также прогрессирования клинических проявлений ХСН, что в результате и позволило сформулировать концепцию прогнозирования развития ХСН при ИБС.

Шестая глава содержит результаты оценки дополнительных лечебных подходов, предложенных автором и направленных на устранение чрезмерной тахикардии, оценку эффективности и безопасности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов и статинов, коррекцию железодефицитной анемии (при ее наличии) и дифференцированное использование различных режимов антитромботических препаратов.

В **главе семь** представлены критерии прогнозирования эффективности дифференцированного назначения ряда дополнительных лечебных подходов, описанных в главе шесть. Сформулирована и обоснована концепция прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС.

В **«Анализе и обобщении полученных результатов»** диссертант приводит подробный анализ полученных данных, сопоставляет их с данными литературы, подводя итог диссертационному исследованию.

Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Научные положения, представленные в диссертации изложены в опубликованных печатных работах. Соавторство в 5 монографиях по основным разделам диссертации, 29 статей, из них 14 – включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых

степеней кандидата и доктора наук, 1 статья – в зарубежном рецензируемом издании, включенном в Scopus, 1 патент № 56373 UA, МПК G 01 N 33/49 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q». 34 работы апробационного характера – статьи и тезисы в специализированных медицинских изданиях, из них 4 – в зарубежных изданиях.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Принципиальных **замечаний** по диссертационной работе нет. В тексте встречаются грамматические ошибки, что не умаляет значимость выполненной работы. В то же время, в порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие **вопросы**:

1. Одним из критериев эффективности применения препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений при фибрилляции предсердий является уровень ангиотензина II ≥ 45 пг/мл, как Вы можете объяснить полученный Вами результат?

2. Как Вы трактуете связь результатов применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов с исходным наличием дилатации левого желудочка и с маркерами фиброзирования миокарда (как лабораторными, так и инструментальными)?

Заключение

Диссертационная работа Щукиной Елены Викторовны **«Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: механизмы прогрессирования, прогнозирование, обоснование лечебной и профилактической тактики»**, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 01.010.02 при государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет

им.М.Горького», посвящена актуальной проблеме современной медицины и является завершённым научным исследованием, в котором решена важная для современной кардиологии задача – улучшено качество диагностики, прогнозирования развития, профилактики и лечения различных клинко-патофизиологических вариантов ХСН у больных с ИБС.

По актуальности темы, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа Е.В. Щукиной соответствует критериям, установленным п.2.1 «Положения о присуждении ученых степеней» Постановления Совета Министров ДНР от 27.02.2015 г. (в редакции от 10.08.2018 г. № 10-45), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
профессор кафедры факультетской терапии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Саратовский государственный
медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Н.С. Акимова.

Адрес: 410012, г. Саратов, ул.Большая Казачья, 112.

Тел.: (845-2)-66-97-00,

e-mail: meduniv@sgmu.ru

Официальный оппонент д.м.н. Акимова Наталья Сергеевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК С

