

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время остается актуальной проблемой современной кардиологии. По данным ряда эпидемиологических исследований, ХСН с клиническими проявлениями в странах Европы и США выявляется с частотой до 2,5 %, а среди лиц старше 70 лет ее распространенность достигает 10-15 %, подобная ситуация имеет место и в Российской Федерации. Несмотря на значительные достижения в вопросах диагностики и лечения ХСН, ее распространенность не только не снижается, но продолжает неуклонно расти. Это обусловлено, с одной стороны, старением населения, с другой – увеличением количества пациентов с сердечно-сосудистой патологией, доживающих, благодаря эффективности лечебных мероприятий, до стадии возникновения и прогрессирования ХСН.

ХСН характеризуется неблагоприятным прогнозом и высокими показателями инвалидизации. Уровень смертности у данной категории пациентов является чрезвычайно высоким, причем внезапная сердечная смерть в 6-9 раз больше, чем в общей популяции. За последние десять лет смертность от ХСН возросла на 25%.

Среди наиболее частых причин развития ХСН лидирующее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), составляя около 70 % всех случаев ХСН, что обосновывает актуальность проблемы. Обычно важнейшим моментом, определяющим становление и прогрессирование ХСН у больных ИБС, является перенесенный инфаркт миокарда с последующим развитием постинфарктного ремоделирования ЛЖ сердца. Проблема прогнозирования развития ремоделирования ЛЖ у данной категории

больных остается одной из самых обсуждаемых и важных. Последние годы активно обсуждаются различные инструментальные, включая такие высокотехнологичные как мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радионуклидное сканирование миокарда, контрастная коронароангиография и лабораторные – оценка кардиальных биомаркеров – методы прогнозирования ремоделирования ЛЖ. Однако до настоящего времени отсутствует единый четко регламентированный подход к выбору комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов, которые бы обеспечивали оптимальное качество прогнозирования ХСН ишемического генеза.

Вышеперечисленное определяет значимость выполненного исследования и обуславливает потребность в изучении механизмов прогрессирования ХСН ишемического генеза, прогнозирования эффективности лечебной и профилактической тактики ведения данной категории больных на разных этапах формирования ХСН.

Оценка содержания диссертации

Обзор литературы в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, логичен и обоснован. В обзоре литературы подробно описаны патофизиологические изменения левого желудочка (ЛЖ), развивающиеся после перенесенного инфаркта миокарда и объединяемые термином «постинфарктное ремоделирование». Приведены многочисленные данные о влиянии симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем на процессы ремоделирования ЛЖ. Подробно обсуждаются данные исследований последнего десятилетия касающиеся различных биомаркеров (мозгового натрийуретического пептида, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, галектина 3) оценка уровней которых позволяла бы улучшать диагностику, прогнозирование и выбор лечебной тактики при различных заболеваниях внутренних органов в целом и ХСН ишемического генеза в частности. Достаточно подробно охарактеризованы лучевые методы диагностики ХСН ишемического генеза, среди которых важное место в

настоящее время занимает мультиспиральная компьютерная томографии и магнитно-резонансной томографии. Завершает обзор литературы детальный анализ подходов к лечению больных с ХСН ишемического генеза.

В главе «Материалы и методы исследования» представлено число включенных в исследование пациентов. В проспективное наблюдение включен 381 больной с ХСН (229 мужчин и 152 женщины), средний возраст которых составил $63,7 \pm 10,9$ года, сроки наблюдения за больными в среднем $4,6 \pm 1,5$ лет. Группа контроля включала 50 практически здоровых лиц.

При характеристике методов исследования автором использован широкий спектр методик, который включал стандартные общеклинические и биохимические лабораторные исследования, стандартную электрокардиограмму в 12 отведениях, ее суточное мониторирование; лучевые метод диагностики – трансторакальную эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную и магнитно-резонансную томографии сердца – с целью определения структурно-функциональных особенностей ЛЖ; пробы с дозированной физической нагрузкой – тест с 6-ти минутной ходьбой; исследования уровней гормонов (альдостерона, ангиотензина II и норадреналина) и биомаркеров (мозгового натрийуретического пептида, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1, галектина 3) крови. Охарактеризованы этапы наблюдения больных в динамике и разработанная программа проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов. Завершает этот раздел описание статистических методов, которые были использованы для обработки полученных результатов исследований. Данный пакет программ математико-статистической обработки материала исследований достаточен для получения обоснованных и достоверных результатов. Далее автором приведена детальная характеристика обследованных.

Глава 3 посвящена оценке особенностей структуры и функции ЛЖ у больных с ХСН ишемического генеза с помощью комплекса лучевых методов диагностики. Обследованные лица с высокой частотой

демонстрировали разнообразные изменения геометрии ЛЖ, включая гипертрофию, дилатацию и концентрическое ремоделирование, а также нарушения диастолической (разных типов) и систолической (региональной и глобальной) функции ЛЖ. Дополнительное использование у части больных мультиспиральной компьютерной томографии (86 больных) и магнитно-резонансной томографии (57 пациентов), позволяет получить значительный объем важной информации о процессах структурно-функциональных изменений сердца, включая уровни кальциевого коронарного индекса, выраженность и особенности интерстициального фиброза миокарда.

В главе 4, посвященной оценке уровней гормонов и биомаркеров, продемонстрирована важная роль проанализированных биологических регуляторных систем в процессах пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ и развития ХСН ишемического генеза. Особенно интересными являются выявленные связи между изучавшимися гормонами и биомаркерами, с одной стороны, и гипертрофией ЛЖ, его диастолической дисфункцией и дилатацией, а также процессами миокардиального фиброзирования и коронарной кальцификации, с другой стороны

Глава 5 содержит данные о клинико-лабораторных и клинико-инструментальных сопоставлениях. В главе определены и обоснованы критерии прогнозирования ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ, а также факторы риска развития и прогрессирования нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ, прогрессирования клинических проявлений ХСН и сформулирована концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН ишемического генеза.

В главе 6 дана детальная характеристика лечения больных с ХСН на основании разработанной программы проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лекарственных подходов, включающих: (1) уменьшение хронической чрезмерной тахикардии за счет применения β -адреноблокатора – карведилола и блокатора If-каналов синусового узла – ивабрадина; (2) применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему –

титрование антагонистов минералокортикоидных рецепторов – спиронолактона и эплеренона; (3) исследование эффективности и безопасности применения у пост-инфарктных больных с ХСН статинов – аторвастатина или розувастатина в низких или средних дозах; (4) коррекцию железодефицитной анемии пероральными препаратами сульфата железа с различными целевыми уровнями гемоглобина; (5) дифференцированное рациональное применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов.

В главе 7 по совокупности результатов проведенных нескольких видов статистического анализа, определены критерии прогнозирования эффективности дифференцированного назначения ряда дополнительных лечебных подходов, описанных в главе 6 и сформулирована концепция прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН ишемического генеза.

Проведенны в следующей главе анализ и обсуждение полученных результатов позволили сделать автору исчерпывающе обоснованные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации изложенные в диссертационной работе Щукиной Елены Викторовны полностью обоснованы, поскольку они базируются на достаточном клиническом материале, включающем 381 больного с ХСН ишемического генеза, длительном наблюдении, составившем в среднем $4,6 \pm 1,5$ года, наличии группы контроля (практически здоровые люди аналогичного пола и возраста), тщательно проведенной статистической обработке полученных данных и анализе материала, а так же сопоставлении полученных результатов с литературными источниками.

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования, грамотно продуман дизайн исследований. Методологически верно проведено распределение пациентов на подгруппы с учетом их

клинико-лабораторных и инструментальных особенностей для включения в тот или иной раздел разработанной программы проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов.

Щукина Е.В. использовала достаточно широкий спектр адекватных современных методов исследования, среди которых важное место заняли лучевые методы диагностики – эхокардиография, мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография сердца, а также лабораторные методы оценки сывороточных уровней гормонов и биомаркеров.

Все это дало возможность на современном уровне определить и обосновать критерии прогнозирования ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ; факторы риска развития и прогрессирования нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ; а также риска прогрессирования клинических проявлений ХСН.

Проведенное автором исследование позволило предложить и убедительно обосновать критерии прогнозирования эффективности и безопасности лечения, направленного на уменьшение хронической чрезмерной тахикардии; применения различных доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов, статинов, пероральных препаратов сульфата железа (для лиц с железodefицитной анемией), различных вариантов антитромботических препаратов и, в конечном итоге, обосновать концепцию прогнозирования эффективности и безопасности различных лечебных программ у больных ХСН при ИБС.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных средств и метрологически поверенных методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований.

Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. В работе приводятся авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований.

Все результаты работы изложены последовательно, подтверждены убедительным фактическим материалом. Выводы полностью согласуются с целью и задачами исследования и являются логичным завершением работы.

По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ, в том числе соавторство в 2 главах монографии «Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике» и 4 монографий, касающихся современных аспектов ведения больных с ХСН; 29 статей, из них 14 в рецензируемых изданиях. Получен патент Украины на полезную модель «Способ прогнозирования развития сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q»

В процессе рецензирования диссертации хотелось бы высказать два замечания, не являющиеся принципиальными и влияющими на общее позитивное впечатление от работы.

1) достаточно часто в тексте встречается детальное обсуждение табличного цифрового материала;

2) некоторые таблицы (такие как 6.1, 6.2 и др.) информативнее было бы представить в виде рисунка.

Однако в целом высказанные замечания не принципиальны и не снижают значимости работы.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1) В исследовании Вами приводится ряд пороговых значений гормонов и биомаркеров, уточните на основании чего Вами выбраны именно эти пороговые значения?

2) Какая патофизиологическая роль в развитии ремоделирования ЛЖ отводится системе матриксных металлопротеиназ в целом и изученных Вами металлопротеиназ – в частности?

Заключение

Диссертационная работа Щукиной Елены Викторовны на тему «Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: механизмы прогрессирования, прогнозирование, обоснование лечебной и профилактической тактики» посвящена актуальной проблеме современной медицины в целом и кардиологии в частности, и является завершённым научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа Щукиной Е.В. отвечает требованиям 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 докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения степени ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
профессор кафедры факультетской терапии с курсами
физиотерапии, лечебной физкультуры Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет имени Н. П. Огарева»


Л.Н. Гончарова

Адрес: ул. Большевистская, д. 68,
г. Саранск, Республика Мордовия, 430005
Тел.: +7 (8342) 233755,
e-mail: glmsm@mail.ru.

Официальный оппонент _____ Л.Н. Гончарова
согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

"Подпись *Гончаровой Л.Н.* заверяю
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО "МГУ им. Н.П. ОГАРЁВА"
Л.В. Новикова

