

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ушакова Алексея Витальевича на диссертационную работу Щукиной Елены Викторовны «Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: механизмы прогрессирования, прогнозирование, обоснование лечебной и профилактической тактики», представленную к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 — Кардиология

Актуальность темы

На сегодняшний день одной из главных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и перенесенный инфаркт миокарда. Процесс ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных ХСН при ИБС по своей сути носит адаптивный характер, направленный на поддержание нормального сердечного выброса и адекватного миокардиального стресса. Однако у значительной части больных процесс ремоделирования приобретает дезадаптивный характер с прогрессирующей дилатацией ЛЖ, нарушением его геометрии и конечным падением насосной функции. По данным крупнейшего Фремингемского исследования, ХСН развивается в течение 5 лет у 14% больных, перенесших острый инфаркт миокарда, и риск развития ХСН у больных с дилатацией ЛЖ достоверно выше, чем у пациентов, имеющих нормальный размер полости ЛЖ. Изучение механизмов становления и прогрессирования процессов ремоделирования миокарда ЛЖ у лиц с ХСН при ИБС, а также поиск пути замедления темпа ремоделирования ЛЖ являются высоко актуальными. Кроме того, сохраняющаяся высокая летальность у лиц, страдающих ХСН при ИБС, несмотря на широкий спектр применяемых ими лекарственных препаратов, регламентированных отечественными и зарубежными рекомендациями, вынуждает искать альтернативные пути, положительно влияющие на ремоделирование ЛЖ. Многочисленные клинические исследования показали важную роль

ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторов и антагонистов альдостерона в торможении процессов ремоделирования сердца, коррекции диастолической и систолической функции миокарда. Несмотря на интенсивное изучение проблемы лечения больных ХСН при ИБС проблема медикаментозной коррекции и профилактики развития ремоделирования ЛЖ в современной кардиологии остается актуальной и именно эти проблемы рассмотрены автором в диссертационном исследовании.

Научная новизна полученных результатов исследования

Научная новизна работы Е.В. Щукиной, состоит в том, что в результате проведенного комплексного исследования изучен ряд вопросов патогенеза и оптимизации ведения пациентов с ХСН при ИБС. Исследователем установлены возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в выявлении нарушений геометрии и функции ЛЖ у обследованной категории больных. Продемонстрирована и обоснована важная роль оценки коронарного кальциевого индекса и степени выраженности диффузного интерстициального фиброзирования миокарда ЛЖ для прогрессирования ремоделирования ЛЖ.

Впервые показано, что концентрическое ремоделирование ЛЖ играет важную роль в дальнейшем развитии структурно-функциональных нарушений ЛЖ. Кроме того, установлена связь ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ с наличием на начальном этапе как промежуточных значений фракции выброса (ФВ) ЛЖ, так и уровней ФВ ЛЖ, составляющих нижний сегмент нормальных значений (50-59 %).

Исследователем впервые при комплексной оценке данных лучевых методов диагностики, исследования гормонов, биомаркеров и длительного проспективного наблюдения с использованием методов математического моделирования разработана и обоснована концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН при ИБС. Впервые установлены критерии

прогнозирования ускоренного темпа пост-инфарктного ремоделирования ЛЖ, риска развития и прогрессирования систолической и диастолической дисфункции ЛЖ и риска прогрессирования клинических проявлений ХСН при ИБС.

Щукиной Е.В. была разработана программа проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лечебных режимов с учетом клинико-лабораторных и инструментальных особенностей больных с ХСН при ИБС. При анализе этих вариантов лечения впервые выявлено, что: среди лиц с низкими значениями ФВ ЛЖ устранение чрезмерной хронической тахикардии сопровождалось уменьшением артериальной гипотензии; комбинированное использование ивабрадина с карведилолом позволяет уменьшить время титрования карведилола и достичь более высоких его дозировок. Продемонстрирована и обоснована более высокая эффективность и достаточная безопасность использования более высоких дозировок антагонистов минералокортикоидных рецепторов и статинов. При наличии железодефицитной анемии и ее коррекции пероральными препаратами сульфата железа предпочтительным является уровень гемоглобина в пределах 105-119 г/л. Установлено, что у пост-инфарктных больных с ХСН оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии составляет от 6 до 9 месяцев.

На основании проведенных исследования впервые разработана и обоснована концепция прогнозирования эффективности и безопасности различных лечебных программ у больных ХСН при ИБС.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведенного комплексного исследования Е.В. Щукиной получены новые данные о механизмах становления и развития ремоделирования ЛЖ, формирования и прогрессирования систолической и диастолической дисфункций ЛЖ, развития ХСН при ИБС. Разработанная и обоснованная автором концепция прогнозирования развития и прогрессирования ХСН при ИБС позволяет обеспечить повышение качества

диагностики и установления факторов риска ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ и нарастания степени выраженности ХСН. Применение дополнительно к стандартным методам лечения ХСН при ИБС таких подходов, как уменьшение хронической чрезмерной тахикардии, титрование антагонистов минералокортикоидных рецепторов и статинов, коррекция анемии, оптимизированное применение антитромбоцитарных препаратов и пероральных антикоагулянтов продемонстрировало повышение эффективности лечения у лиц с ХСН при ИБС и способствовало улучшению у этих больных сердечно-сосудистого прогноза.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационное исследование выполнено на достаточно большом фактическом материале: обследован в динамике 381 больной с ХСН при ИБС. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц.

Результаты, полученные в диссертации, базируются на комплексном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных, которое включало стандартные общеклинические и биохимические тесты, оценку уровней ряда гормонов (норадреналина, альдостерона, ангиотензина II) и биомаркеров (мозгового натрийуретического пептида, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 и галектина 3), а также оценку показателей геометрии, глобальной и сегментарной систолической и диастолической функции ЛЖ по данным повторных эхокардиографических исследований, а у части больных МСКТ и МРТ сердца. Кроме того, достоверность результатов основывается на длительном (в среднем $4,6 \pm 1,5$ года) проспективном динамическом наблюдении за пациентами при применении различных лечебных режимов, включающих: препараты, влияющие на частоту сердечных сокращений (карведилол, ивабрадин, дигоксин); блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / сартаны, антагонисты минералокортикоидных рецепторов);

различные дозировки статинов (аторвастатин, розувастатин); при наличии анемии – противоанемической терапии с разными целевыми уровнями гемоглобина крови; антитромботические препараты (ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, пероральные антикоагулянты).

Полученный цифровой материал автором был обработан с помощью современных статистических методов. Основные положения, выводы, рекомендации, которые вытекают из полученных данных, достаточно обоснованны и являются логическим завершением диссертационного исследования.

Объем, структура и оформление диссертации отвечают современным требованиям к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти разделов собственных данных, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 86 рисунками. Список литературы содержит 335 источников.

Во введении автор обосновал актуальность темы исследования, степень ее разработанности, сформулировал цель и задачи исследования. Автором показаны реализация и научно-практическая ценность работы, степень достоверности данных. Приведены сведения об апробации результатов диссертационного исследования, публикациях и личном вкладе автора.

Первая глава, обзор литературы, в котором автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный клиническому и социальному значению ХСН при ИБС. Приведен детальный анализ современных данных, касающихся изменений различных структур сердца, участвующих в ремоделировании, факторов, влияющих на прогрессирование ремоделирования; освещены проблемы, которые существуют на

сегодняшний день в профилактики и коррекции нарушений структуры и функции ЛЖ у больных с ХСН при ИБС.

Во второй главе представлены данные об обследованных больных с ХСН при ИБС и лиц контрольной группы. Количество больных в группах достаточное для получения достоверных результатов. Автором использованы современные методы исследования – эхокардиографическое исследование в динамике, МСКТ, МРТ, лабораторные исследования, которые наряду со стандартными общеклиническими и биохимическими тестами включали также оценку уровней ряда гормонов и биомаркеров. Подробно описан дизайн исследования. Автором использовались современные методы статистики с применением статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6», «Statistica Neural Networks 4.0». Для анализа полученных в исследованиях результатов в работе были 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 – Receiver Operating Characteristic curve analysis).

В третьей главе работы достаточно подробно представлена характеристика особенностей изменений структуры и функции ЛЖ у больных с ХСН при ИБС на момент включения в исследование. Следует отметить, что для характеристики структурно-функциональных изменений ЛЖ у больных с ХСН при ИБС автором использовался комплекс лучевых методов исследования – эхокардиография, МСКТ и МРТ сердца. В результате проведенного исследования гипертрофия ЛЖ была установлена в 61,2 % случаев; дилатация ЛЖ – в 24,4 %; дилатация левого предсердия – в 47,8 %; низкие уровни глобальной систолической функции ЛЖ – в 8,7 %; нарушения его региональной функции – в 63,3 %; нарушения диастолической функции ЛЖ – в 74,5 % случаев. Автором исследования установлено, что МСКТ и

МРТ сердца позволяют дополнить данные эхокардиографии информацией о состоянии региональной сократимости ЛЖ и о его диастолической функции. Обоснована важность оценки коронарного кальциевого индекса (по данным МСКТ) и степени выраженности диффузного интерстициального фиброзирования миокарда ЛЖ (по данным МРТ), для прогрессирования темпа ремоделирования ЛЖ.

В четвертой главе диссертация представлены результаты оценки уровней изученных гормонов и биомаркеров, которые отражают их роль в процессах пост-инфарктного ремоделирования и развития ХСН при ИБС, а также свидетельствуют о наличии разнообразных вариантов связей между ними.

Пятая глава посвящена сопоставлению клинико-лабораторных и клинико-инструментальных показателей, выработке и обоснованию концепции прогнозирования и развития ХСН при ИБС. После формирования первоначальной гипотезы данной концепции, было предпринято проспективное динамическое наблюдение за репрезентативной группой больных, что позволило выявить и подтвердить различия в темпе пост-инфарктного ремоделирования и установить факторы, определяющие ускоренный темп этого процесса. При использовании нескольких видов статистического анализа была сформулирована концепцию прогнозирования развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС. В соответствии с этой концепцией:

1) критериями прогнозирования ускоренного темпа постинфарктного ремоделирования ЛЖ стали: перенесенный передний Q-инфаркт миокарда; наличие сопутствующей патологии, включающей артериальную гипертензию 2-3 степени и/или сахарный диабет, и/или хроническую болезнь почек 2-3 стадий или анемии и повышенные сывороточные уровни тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (более 175 нг/мл) и/или норадреналина (более 640 пмоль/л);

2) факторами риска развития и прогрессирования систолической

дисфункции ЛЖ были: перенесенный передний Q-инфаркт миокарда; возраст старше 63 лет; повышенные сывороточные уровни мозгового натрийуретического пептида (> 830 фмоль/л); значения коронарного кальциевого индекса ≥ 550 ед. Agatston;

3) факторами риска развития и прогрессирования нарушений диастолической функции ЛЖ у обследованных больных являлись: возраст старше 63 лет; наличие артериальной гипертензии 2-3 степени; повышенные сывороточные уровни галектина 3 (> 25 нг/мл), и/или альдостерона (> 90 пмоль/л), и/или матриксной металлопротеиназы 2 (> 400 нг/мл); диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий более 50% толщины стенки ЛЖ;

4) факторами риска прогрессирования клинических проявлений ХСН при ИБС явились: исходное наличие дилатации и/или систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ; наличие АГ 2-3 степени и/или сахарного диабета и/или хронической болезни почек 2-3 стадий или анемии; отсутствие регулярного целенаправленного лечения ХСН; повышенные сывороточные уровни мозгового натрийуретического пептида и/или ангиотензина II, и/или тканевого ингибитора металлопротеиназ 1.

В главе 6 представлены данные о результатах проведенного лечения больных, включенных в разработанную автором программу проспективного изучения эффективности и переносимости различных вариантов лекарственных режимов. Дополнительные лечебные подходы были направлены на устранение персистирующей избыточной тахикардии, оценку эффективности и безопасности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, применяемых в очень низких дозах (12,5-25 мг/сут) или в низких дозах (37,5-50 мг/сут) и статинов в низких или средних дозах и высоких дозах. При наличии железодефицитной анемии добавление к стандартной базовой терапии ХСН противоанемического лечения пероральными препаратами сульфата железа с достижением различных целевых уровней гемоглобина – в пределах 105-119 г/л или 120 –

140 г/л. И вариант лечебной программы с использованием различных режимов применения антитромботических препаратов, в котором сравнивались результаты использования двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем) разной длительностью – менее 6 месяцев, от 6 до 12 месяцев и более 12 месяцев. Кроме того, отдельно оценивались результаты лечения группы больных с фибрилляцией предсердий, получавших пероральные антикоагулянты – антагонист витамина К (варфарин) или новые антикоагулянты (ривароксабан или дабигатран).

В главе 7 на основании данных длительного проспективного наблюдения за репрезентативной группой лиц с ХСН при ИБС сформулирована и обоснована концепции прогнозирования эффективности различных видов лечебных программ. Следует отметить, что на начальном этапе при продолжительности наблюдения не менее 18 месяцев в группах, не получавших целенаправленного регулярного лечения (145 человек), получавших стандартное лечения (52 больных) и получавших в добавление к стандартным подходам также рассмотренные выше дополнительные (184 человека), была сформирована гипотеза прогнозирования эффективности различных вариантов лечения, которая верифицировалась в дальнейшем при наблюдении длительностью $4,6 \pm 1,5$ лет. По совокупности результатов нескольких видов статистического анализа, определены критерии прогнозирования эффективности дифференцированного назначения ряда дополнительных лечебных подходов, что позволило сформулировать концепцию прогнозирования эффективности различных лечебных режимов у больных с ХСН при ИБС.

Критериями прогнозирования эффективности и безопасности лечения, направленного на устранение персистирующей избыточной тахикардии при синусовом ритме, являются использование ивабрадина в сочетании с β -адреноблокаторами; исходный уровень систолического артериального давления более 95 мм рт.ст.; уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; перенесенный передний

инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q. При фибрилляции / трепетании предсердий эти критерии включают – использование β -адреноблокаторов; уровни ФВ ЛЖ $\leq 49\%$; возраст старше 63 лет; уровни ангиотензина II ≥ 45 пг/мл.

Критериями прогнозирования эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов являются – использование их в дозах 37,5-50 мг/сут; уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ >75 мл/м²; наличие сохранной функции почек, диффузный интерстициальный фиброз (по данным МРТ), занимающий $> 50\%$ толщины стенки ЛЖ; повышенные уровни альдостерона и матриксной металлопротеиназы 2.

К критериям эффективности статинов у пост-инфарктных больных отнесены перенесенный передний Q-инфаркт миокарда; использование первичного стентирования; выбор высоких доз статинов; повышенные сывороточные уровни мозгового натрийуретического пептида, галектина 3 и уровни холестерина липопротеинов низкой плотности более 3,5 ммоль/л.

При наличии железодефицитной анемии критериями эффективности назначения препаратов сульфата железа являются исходные уровни железа сыворотки $> 7,5$ мкмоль/л; коэффициент насыщения трансферрина железом $> 10\%$; отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ 2 и 3 типов; целевые значения гемоглобина в пределах 105-119 г/л.

Критериями прогнозирования эффективности и безопасности применения антитромбоцитарных препаратов у пост-инфарктных больных являются: перенесенный передний Q-инфаркт миокарда; длительность лечения в пределах 6-9 месяцев; скорость клубочковой фильтрации более 50 мл/мин; возраст старше 63 лет; а критериями прогнозирования эффективности использования пероральных антикоагулянтов у больных с персистирующей или постоянной формами фибрилляции / трепетания предсердий включают: уровни баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в пределах 3-6; уровни баллов по шкале HAS-BLED ≤ 3 ; выбор нового перорального

антикоагулянта; размер левого предсердия в пределах 4,2-4,7 см.

Завершает работу итоговый детальный анализ с обсуждением полученных результатов, в том числе в сравнительном аспекте с уже имеющимися литературными данными. Выводы полностью отображают результаты исследования. Они соответствуют поставленной цели, задачам работы и являются существенными как в научном, так и практическом плане.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

В плане дискуссии хотелось бы получить ответы автора на следующие вопросы:

1. Чем Вы можете объяснить неоднородность темпа прогрессирования ремоделирования ЛЖ и развития клинических проявлений ХСН у изучаемой категории больных? Не было ли это связано с включением в исследование лиц как перенесших ИМ (304 из 381 больных), так и без него, как имевших в анамнезе ИМ с зубцом Q так и без Q?

2. Какие позитивные эффекты Вы отметили при добавлении к стандартной терапии ивабрадина у больных с синусовым ритмом?

3. В практике лечения больных с ХСН достаточно часто используются более высокие дозы спиронолактона, чем в Вашей работе. С чем связан Ваш выбор таких низких дозировок и что известно про влияние более высоких доз на постинфарктное ремоделирование?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Щукиной Елены Викторовны «Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: механизмы прогрессирования, прогнозирование, обоснование лечебной и профилактической тактики» является завершенным, самостоятельно выполненным научным исследованием, которое позволило разработать новый подход к решению важной задачи современной кардиологии – улучшить качество прогнозирования развития, профилактики и коррекции

структурно-функциональных нарушений ЛЖ у больных с ХСН при ИБС. По актуальности, методическому уровню, объему материала, научной новизне и практической значимости диссертационная 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.

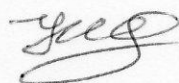
Официальный оппонент:

доктор медицинский наук (14.01.05 – Кардиология),
профессор, заведующий кафедрой внутренней
медицины № 1 с курсом клинической фармакологии
Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского»



А.В. Ушаков

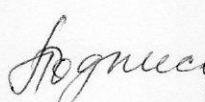
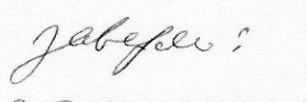
Официальный оппонент – доктор медицинских наук, профессор
Ушаков Алексей Витальевич согласен на автоматизированную обработку
персональных данных.



Адрес: Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар
Ленина 5/7, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО
«КФУ им. В.И. Вернадского»

Телефон: +7-978-7511949

Эл. почта: ushakovav8@ukr.net

Подпись:    заверен:

С.С. Кузнецов