

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Натальи Александровны Лаптевой на тему «Клинико-патогенетические особенности лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

В представленной диссертации поднята одна из важнейших проблем современной медицины. Это объясняется тем, что в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится более 40%. Большинство больных ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) имеют хорошие результаты лечения. В тоже время у части пациентов сохраняются или в короткие сроки могут возобновиться жалобы, предшествующие реваскуляризации миокарда. Это является следствием реперфузионного синдрома, спазма коронарных артерий, микрососудистой стенокардией и пр.

В условиях полной реваскуляризации миокарда наличие ангинозных болей и снижение толерантности к физическим нагрузкам требует внесения корректив в проводимую медикаментозную терапию. Препарат L-аргинин рекомендован к применению у пациентов, страдающих ИБС, однако, в практической медицине назначается довольно редко. Включение его в медикаментозную терапию больных ИБС после реваскуляризации представляет научный и прикладной интерес.

L-аргинин является субстратом синтеза собственного оксида азота клетками эндотелия сосудов, а не его донатором, как нитроглицерин. В этой связи L-аргинин является очень перспективным в плане его дальнейшей

научной разработки. Важно понимать в какой дозе и как долго его можно назначать пациентам с ИБС, будем ли мы иметь эффект привыкания и т.д.

Жители Донбасса уже восьмой год находятся в условиях воздействия постоянного стресса, обусловленного военным конфликтом. В последние два года добавились серьезные социальные и медицинские проблемы, обусловленные пандемией COVID-19. Это привело к тому, что все чаще встречается сочетанная патология – ИБС, ассоциированная с расстройством адаптации (РА). Подход к лечению таких больных должен иметь свою специфику.

Таким образом, поиск новых подходов к диагностике и лечению ИБС, ассоциированной с РА является чрезвычайно актуальным.

Диссертационная работа Н. А. Лаптевой посвящена оценке особенностей функционального состояния эндотелия сосудов, динамики толерантности к физическим нагрузкам, психического статуса и качества жизни больных ИБС после реваскуляризации миокарда, а также влияния комплексного лечения, включающего стандартную антиангинальную фармакотерапию, L-аргинин и фармако-психотерапевтические методы, на данные параметры. Все вышесказанное подтверждает актуальность данного исследования и определяет его значимость для науки и практической медицины.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа оформлена в виде рукописи на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 8 рисунками и 31 таблицей. Список использованных источников содержит 193 научных публикаций, из которых 131 изложен кириллицей, а 62 – латиницей. Последовательное, логическое изложение материала прослеживается во всей ее структуре. Цель исследования соответствует избранной теме, а сформулированные автором задачи полностью

способствуют достижению этой цели. Выводы и практические рекомендации логично следуют из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам.

Обзор литературы написан четко и лаконично. В нем освещены современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и течения стабильной ИБС после реваскуляризации миокарда, представлены известные патогенетические аспекты влияния дисфункции эндотелия и психического статуса на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, а также актуальные возможности медикаментозной и немедикаментозной коррекции данного патологического состояния. В целом обзор литературы дает полное представление о современном состоянии проблемы и свидетельствует о компетентности автора в изучаемом вопросе.

Во второй главе диссертационной работы представлены критерии включения пациентов в исследование, а также критерии исключения, дизайн исследования, приведена характеристика групп и основные клинические параметры и психический статус пациентов. В диссертационное исследование включено достаточное количество клинических наблюдений (98 пациентов) для получения достоверных результатов. Также приведены применяемые клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, в том числе, применяемые для оценки клинического и психического статуса пациентов, представлена информация о валидности, чувствительности и специфичности опросника «Факторы стрессогенности COVID-19» (ФС COVID-19), разработанного для исследования, а также исходные данные анализируемых в исследовании показателей.

Данные собственных исследований автора представлены в третьей, четвертой, пятой и шестой главах работы.

В главе 3 представлены результаты и обсуждение эффективности предложенного комплекса медикаментозного и фармакопсихотерапевтического лечения больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда. Установлено, что

в сравнении со стандартной терапией, антиангинальная терапия, включающая L-аргинин (500 мг/сутки курсом в течение 12-ти недель) способствовала более выраженному повышению толерантности к физическим нагрузкам и обеспечивала переход из II функционального класса стенокардии напряжения в I класс у больных стабильной ИБС, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда.

На основании данных суточного мониторирования ЭКГ было установлено, что после 12-ти недель лечения уменьшение количества болевых эпизодов депрессии сегмента ST в 1-ой и 2-ой группах проходило аналогично снижению потребности пациентов в нитроглицерине. Наибольшее число больных, у которых прекратились болевые эпизоды, наблюдалось во 2-ой группе – 21 ($42,0 \pm 2,1\%$), пациентам которой в состав антиангинальной терапии был включен L-аргинин; их количество было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем в 1-ой группе – 16 ($33,3 \pm 1,7\%$).

Во 2-ой группе, пациенты которой получали L-аргинин, отмечалось в 3,5 раза больше больных, у которых регистрировался лишь 1 безболевой эпизод депрессии сегмента ST, в сравнении с 1-ой группой.

К концу 12-той недели лечения у пациентов 2-ой группы отмечалось восстановление вазодилатирующей функции эндотелия сосудов, которое проявлялось увеличением ($p < 0,05$) диаметра плечевой артерии в ответ на ускорение кровотока аналогичное изменению у здоровых добровольцев.

В главе 4 представлены результаты оценки эмоционального статуса и уровня приверженности лечению больных, полученные в ходе этапа II исследования, который продолжался, согласно дизайну, с 1-ой по 12-ую недели.

Установлено, что использование фармако-психотерапевтического комплекса аутотренинг + функциональная музыка + глицин (по 100 мг на приём два раза в сутки курсами в течение 4-ех недель с 4-ех недельным перерывом) у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда обеспечивало снижение ситуационной депрессии по ШБ у пациентов 1-ой группы на $35,1 \pm 1,8\%$, а 2-ой на $39,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,001$).

Ежедневное ведение дневника самоконтроля (учет приема ЛС) больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда обеспечивало увеличение показателя комплаентности по ШМГ на $37,0 \pm 2,2\%$ (1-я группа) и $32,1 \pm 2,1\%$ (2-я группа) в сравнении с исходным показателем ($p < 0,001$).

В главе 5 представлены результаты оценки безопасности и переносимости длительного применения L-аргинина и глицина больными стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда в ходе исследования, а также данные о зарегистрированных побочных эффектах лекарственных средств (ЛС), полученные в ходе II этапа исследования.

Установлено, что оба варианта проводимой терапии не оказывают существенного влияния на гематологические и биохимические показатели крови и переносятся больными «хорошо» и «отлично».

В главе 6 представлена динамика качества жизни больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда, оцененная по опроснику «SF-36», а также оценка прямых затрат на проводимую антиангинальную терапию.

В разделе «Анализ и обсуждение полученных результатов» автором проведено обобщение полученных результатов и приведено их патогенетическое обоснование, основанное на данных литературы.

Выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, последовательно вытекают из содержания диссертации, обоснованы анализом и обобщением полученных собственных данных и являются логическим завершением работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

О высокой достоверности выводов и практических рекомендаций свидетельствует проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки. Автором на защиту выдвинут ряд важных в теоретическом и практическом плане новых

положений. В диссертационной работе Н.А. Лаптевой впервые получены данные о распространенности сочетанной патологии – стабильной ИБС, ассоциированной с РА, у больных после реваскуляризации миокарда, которые проживают в Донецкой Народной Республике; впервые показана эффективность влияния L-аргинина (500 мг в сутки однократно курсом в течение 12-ти недель) на динамику толерантности к физическим нагрузкам и функциональный класс стенокардии больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда; впервые установлена эффективность комплексного лечения, включающего стандартную антиангинальную терапию, L-аргинин и фармако-психотерапевтическую коррекцию (аутотренинг, функциональная музыка, глицин), а также предложен режим дозирования L-аргинина с целью коррекции дисфункции эндотелия у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда; показана эффективность влияния L-аргинина на функциональное состояние эндотелия сосудов.

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, а также в педагогический процесс учреждений высшего образования.

**Полнота опубликования исследования и соответствие автореферата
основным положениям диссертации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, 7 из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией ДНР и Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Результаты исследования в достаточном объеме доложены на 6 съездах, конгрессах и конференциях в Донецкой Народной Республике и Российской Федерации.

Автореферат соответствует рукописи диссертации и отражает основные положения рецензируемой работы.

Замечания

Имеется замечание, не носящее принципиального характера:

1. Важно было бы изучить качество жизни пациентов в более поздние сроки и сравнить влияние традиционной и предложенной терапии на показатели качества жизни, так как именно они являются итоговыми критериями, свидетельствующими о преимуществах того или иного варианта лечения.

По существу, заявленной диссертантом специальности 14.01.04 – «внутренние болезни» вопросов и замечаний нет. Работа в целом оценивается положительно.

В порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. На какие патогенетические звенья оказывает преимущественное влияние L-аргинин у больных стабильной ИБС, ассоциированной с РА, после реваскуляризации миокарда?

2. Обоснуйте необходимость разработки опросника «Факторы стрессогенности COVID-19» для проведения настоящего диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Натальи Александровны Лаптевой на тему «Клинико-патогенетические особенности лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца, ассоциированной с расстройством адаптации, после реваскуляризации миокарда» посвящена актуальной проблеме современной внутренней медицины и представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу. По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической терапии, представленная диссертация полностью соответствует пункту 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённому Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
профессор, Институт "Медицинская академия имени С.И. Георгиевского"
(структурное подразделение) Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
заведующий кафедрой внутренней медицины № 1



Ушаков Алексей Витальевич

Адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 295051, Республика Крым, РФ.
Тел.: +79787511949,
e-mail: ushakovav88@mail.ru
сайт организации: <http://www.ma.cfuv.ru>

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



Ушаков А.В.

Подпись доктора медицинских наук профессора А.В. Ушакова заверяю.

Учёный секретарь Института «Медицинская
академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО
«КФУ им. В.И. Вернадского», профессор



С.Э. Шибанов