

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Фомина Игоря Владимировича на диссертационную работу Колеговой  
Ирины Ивановны на тему «Особенности хронической сердечной  
недостаточности, состояние органов-мишеней у больных кардиоренальным  
синдромом II типа и нефропротективные эффекты терапии», представлен-  
ную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по спе-  
циальности 14.01.05 – кардиология**

**Актуальность темы диссертации.** Научная работа Колеговой Ирины Ивановны посвящена изучению особенностей хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях высокой частоты коморбидной патологии, определению частоты встречаемости ренальной дисфункции у больных стабильной ХСН на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), оценке ремоделирования органов-мишеней (сердца и артериальной стенки), изучению эффективности и безопасности применения триметазида у названной категории пациентов.

ХСН является финалом сердечно-сосудистого континуума, максимально увеличивая риски ухудшения течения не только заболеваний, являющихся причиной ее развития, приводят к повторным госпитализациям, преждевременной смерти, что значительно повышает расходы на лечение. Последние эпидемиологические исследования выявили, что ХСН является одной из приоритетных причин сердечно-сосудистой смертности, что обуславливает высокую актуальность и своевременность выполненной диссертации.

Доказано, что в 25-60% случаев ХСН является пусковым механизмом развития хронической болезни почек (ХБП). Такой континуум принято представлять, как «кардиоренальный синдром II типа». Несмотря на высокую частоту встречаемости данного синдрома, остается дискуссионным вопрос о диагностике ренальной дисфункции. Именно эту проблему пытается решить диссертант в исследовании.

Есть данные о том, что при ХСН поражение канальцев предшествует снижению СКФ. Автор предлагает внедрять в клиническую практику методы оценки функции канальцев (молекулы повреждения почек I типа в моче - КИМ-1). Параллельно автор предлагает для повышения точности диагностики ХБП использовать определение цистатина С крови и цистатин-связанную СКФ, что более глубоко можно анализировать взаимодействие ХСН и ХБП на начальных проявлениях ХБП.

Одним из нерешенных вопросов, который поднимает автор в своей работе, является определение закономерностей течения ХСН у больных ХБП в условиях множественной коморбидной патологии, что, в свою очередь, будет определять выбор терапии, от которой зависит и прогноз больного.

Диссертант в своей работе поднимает также один из важнейших вопросов течения кардиоренального континуума II типа: каким образом происходит перестройка других органов-мишеней, в частности артериальной стенки, и какие патогенетические механизмы могут быть задействованы в этом процессе? Изучение этой проблемы позволит определить выбор терапии, способной предотвращать поражение органов-мишеней.

Раздел диссертации, посвященный оценке нефропротективных эффектов терапии триметазидином, представляет очень ценный фрагмент целого направления в лечении кардиологических больных, у которых имеется ХБП. В диссертации, на примере использования триметазидина в лечении больных ХСН, сформированной на фоне со стабильной стенокардии, указывается на необходимость изменения лечения таких больных не только с позиций улучшения течения ХСН и ИБС, но и в плане возможности назначения препарата с учетом уровня СКФ.

Ранняя диагностика ХБП, как причины утяжеления и прогрессирования ХСН, изучение особенностей течения ХСН на фоне ХБП и ремоделирования органов-мишеней в условиях множественной коморбидной патологии, поиск эффективной терапии у данной категории больных, обладающей нефропротективным эффектом, является актуальной задачей кардиологии.

## **Содержание работы, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационная работа Колеговой И.И. изложена в традиционном стиле на 140 листах машинописного текста. Данная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Цитируемая литература содержит 286 источников, из них 43 российских и 243 зарубежных. Диссертационная работа проиллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками.

**В обзоре литературы** представлен подробный анализ отечественной и иностранной литературы по теме диссертации. Приведены результаты исследований распространенности ХБП у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации и в других странах мира. Даны определения кардиоренального синдрома пяти типов. ХБП, формирующаяся у большинства пациентов ХСН, представленная хроническим кардиоренальным синдромом II типа, являющаяся наиболее частым синдромом, выбрана предметом изучения в диссертации. В обзоре описаны морфология и патогенетические механизмы кардиоренального континуума. В одном из разделов обзора литературы автором уделено большое внимание маркерам почечной дисфункции, как клубочковой, так и канальцевой. Сделан акцент на то, что канальцевые поражения при ХСН могут быть первичны по отношению к клубочковой дисфункции, и контроль их динамики не менее важен, чем СКФ.

По данным литературы автором был проведен анализ рекомендуемой терапии больных ИБС и ХСН с позиций ее нефропротективных свойств. Диссертант показала, что при назначении любого препарата больному ХСН при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> следует обращать особое внимание на фармакокинетику лекарственного вещества.

**Раздел методы исследования и объем наблюдений** содержит подробную клиническую характеристику включенных в исследование больных. Про-

веденная работа является двухэтапным клиническим исследованием, на первом этапе которого было обследовано 288 пациентов с ИБС. С применением современных методов исследования, часть которых не используется в широкой практике, была выделена когорта больных стабильной стенокардией и ХСН ( $n=162$ ), среди них у 66 пациентов была зарегистрирована ХБП. Методом простой рандомизации больные ХСН и ХБП были разделены на две группы по 31 человеку в зависимости от выбора терапии.

Для успешной реализации работы автор определил адекватные цели и задачам исследования критерии включения и невключения в исследование, создал четкий дизайн исследования, представил корректный анализ по созданным выборкам, провел современную статистическую обработку массива данных.

**Результаты собственных наблюдений** изложены в 2 главах. Автор сравнила клиничко-anamnestические показатели у больных ХСН и ХБП. Проведенный анализ показал, что больные ИБС и ХСН в сочетании с ренальной дисфункцией имели более длительный анамнез АГ ( $p<0,001$ ), статистически значимо чаще регистрировался сахарный диабет 2-го типа ( $p=0,011$ ), прием сахароснижающих препаратов ( $p=0,008$ ), определялись более высокие уровни глюкозы плазмы натощак в диапазоне нормальных значений ( $p=0,004$ ).

При описании особенностей формирования ХСН у больных ХСН и ХБП были использованы современные методы диагностики. В ходе работы автор выявил закономерности течения ХСН, сформированной на фоне стабильной стенокардии, при наличии ренальной дисфункции. Было установлено более тяжелое течение коморбидного состояния, оцененное по функциональному классу ХСН и концентрации NT-proBNP в крови, сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в сочетании с более выраженными нарушениями релаксации ЛЖ. Особенности структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных ХСН и ХБП представлены более выраженной гипертрофией ЛЖ с более выраженным фиброзом межклеточного матрикса миокарда, оцененного по концентрации тканевого ингибитора

матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в крови. С целью выявления взаимосвязей между наличием у обследуемых пациентов ХБП и поражениями органов-мишеней был проведен корреляционный анализ.

Инновационным направлением работы стала оценка ренальной дисфункции у больных ХСН и ХБП с использованием не только расчетной СКФ, основанной на сывороточном креатинине, но и с определением цистатина С в крови, расчетной СКФ, основанной на цистатине С в крови, КИМ-1 в моче, соотношения альбумина к креатинину мочи (UACR). Автором было найдено, что степень канальцевых нарушений зависит не только от наличия и тяжести ХБП, но от выраженности ХСН.

Снижение фильтрационной функции почек у больных ХСН было взаимосвязано с развитием и прогрессированием ГЛЖ, увеличением истинной жесткости артерий. Автором отмечено, что оцененный с помощью TIMP-1 процесс патологического коллагенообразования в тканях был более выражен у больных ХСН при наличии ХБП.

Применение триметазидина в лечении стабильной стенокардии у больных ХСН и ХБП подтвердило в работе его антиангинальную и антиишемическую эффективность. Новым эффектом триметазидина у больных кардиоренальным синдромом II типа стало выявление у него нефропротективных свойств при наличии ХБП 3 стадии. В исследовании также показана способность триметазидина уменьшать индекс массы миокарда ЛЖ и снижать жесткость артерий, независимую от уровня АД.

В главе **обсуждения результатов** автор сопоставляет полученные собственные результаты с результатами близких по дизайну других отечественных и международных исследований, определяет согласованные позиции и возможные причины расхождений по некоторым направлениям. В работе впервые продемонстрированы нефропротективные эффекты триметазидина в клиническом исследовании у больных с ХБП, что является новизной в плане применения данного лекарственного средства вне острого почечного повреждения.

**Выводы**, сформулированные автором, полностью соответствуют полученным результатам исследования и аргументированно обоснованы.

**Практические рекомендации** логично вытекают из результатов диссертационной работы.

**Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.**

Анализ полученных данных проведен корректно с использованием адекватных статистических методов, используемых при проведении научных исследований подобного рода.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 - в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Министерством образования и науки РФ, которые также зарегистрированы в базе Scopus, 2 публикации представлены в иностранной печати. Результаты работы доложены на международных и всероссийских конференциях.

**Научная новизна** диссертационного исследования заключается в том, что автором была установлена частота встречаемости ренальной дисфункции у больных ХСН не только по расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРІ, которая составила лишь 40,7%, а также с использованием новых маркеров поражения, как клубочкового аппарата, так и канальцевых нарушений. По данным рСКФ, основанной на цистатине С в сыворотке крови, частота ХБП была статистически значимо выше и составила 52,5%, по оценке КІМ-1 в моче - 54,9%, по данным UACR>30 мг/г - 63,6%.

Изучение закономерностей течения ХСН и особенностей ремоделирования органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом II типа в условиях высокой частоты коморбидной патологии явилось одним из важнейших направлений работы. Несмотря на высокий процент больных с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе (39,4%) в группе пациентов с ХСН и ХБП, сценарий формирования ХСН характеризуется у данной категории больных сохраненной ФВ ЛЖ у 71,2% больных в сочетании с более выраженными

нарушениями его диастолической функции и более тяжелым течением, определенным по концентрации NT-proBNP, в сравнении с больными без ренальной дисфункции. Ренальная дисфункция у больных ХСН, по данным автора, ассоциирована с развитием и прогрессированием гипертрофии ЛЖ и повышением истинной жесткости артерий, оцененной по индексу САVI1 при проведении объемной сфигмоплетизмографии.

Ценным аспектом работы представляется доказательство того, что одним из патогенетических механизмов формирования особого варианта ХСН и ремоделирования органов-мишеней у больных ХБП и множественной коморбидной патологией явилось повышенное коллагенообразование в интерстициальной ткани, подтвержденное по показателям тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1). В исследовании получен интересный факт, что выраженность канальцевых нарушений взаимосвязана не только с клубочковой дисфункцией почек, но и зависит от тяжести ХСН.

Впервые у больных ХСН ишемической этиологии и ХБП 3-й стадии выявлен нефропротективный эффект триметазида и его способность обеспечивать регресс ГЛЖ.

**Значимость для науки и практики.** Проведенная работа показала, что в целях ранней диагностики ренальной дисфункции и профилактики ее прогрессирования у больных ХСН на фоне стабильной стенокардии рекомендуется определение не только рСКФ, но и рСКФ, основанной на определении цистатина С крови, а также оценка KIM-1 и UACR в утренней порции мочи.

Автор с практической точки зрения предлагает у больных ХСН и кардиоренальным синдромом II типа оценивать состояние органов-мишеней с целью своевременной коррекции их ремоделирования. Для выявления ранней структурно-функциональной перестройки артерий рекомендуется определение сердечно-лодыжечно-сосудистого индекса (САVI1) по данным сфигмоплетизмометрии и показателей, отражающих процесс коллагенообразования в тканях.

Автор обращает внимание практикующих врачей на то, что для лечения стабильной стенокардии и ХСН у больных ХБП 3-й стадии препарат триметазидин, может быть препаратом выбора, как средство, обладающее не только вазо-, кардио-, но и нефропротективным эффектом.

Принципиальных замечаний по работе нет, но возникает ряд дискуссионных вопросов и замечаний, которые не умаляют достоинств исследования.

Вопросы:

1. Почему КИМ-1, как маркер повреждения канальцев, статистически значимо не отличался у пациентов ХСН с ХБП и без нее? Каков вклад недостаточности кровообращения в развитие канальцевых нарушений почек?
2. Каким образом триметазидин по данным Вашего исследования и, возможно, данным литературы, обеспечивает нефропротекцию и снижает истинную жесткость артерий?

Предложение: По результатам диссертационного исследования было бы интересно показать частоту ренальной дисфункции у больных ХСН, не только по мономаркеру, но и по комбинации показателей для более ранней диагностики ХБП.

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертация Колеговой Ирины Ивановны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Особенности хронической сердечной недостаточности, состояние органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом II типа и нефропротективные эффекты терапии» по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны Козиоловой, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи кардиологии – определение закономерностей течения ХСН, перестройки органов-мишеней при кардиоренальном синдроме II типа в условиях множествен-



ной коморбидной патологии и выбор терапии, обладающей нефропротективными свойствами. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13 г. с изменениями от 28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Колегова Ирина Ивановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии  
и общей врачебной практики В.Г. Вогралика,  
Директор Института терапии,  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
"Приволжский исследовательский медицинский университет"  
доктор медицинских наук, профессор

Игорь Владимирович Фомин

*30.05.2019*

Подпись Фомина И.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава



*Андреева*

Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород Минина и Пожарского пл., 10/1,

Телефон: (831) 439-09-43; Факс: (831) 439-01-84

Официальный интернет сайт: [www.pimunn.ru](http://www.pimunn.ru)

E-mail: [rector@pimunn.ru](mailto:rector@pimunn.ru)