

ОТЗЫВ

официального оппонента на кандидатскую диссертацию Масалкиной Ольги Владимировны «Особенности структуры и функций органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в сочетании с бронхиальной обструкцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность выполненного диссертационного исследования.

В работе О.В. Масалкиной изучается актуальная проблема формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ремоделирования органов-мишеней в условиях множественной кардиальной и экстракардиальной сопутствующей патологии, которая может в значительной мере изменять течение недостаточности кровообращения, затруднять диагностику коморбидных заболеваний, способствовать ранней перестройки органов-мишеней, что, в свою очередь, негативно влияет на прогноз и требует коррекции лечебных мероприятий.

В проведенное исследование были включены больные ХСН, у которых были диагностированы ИБС и АГ, среди коморбидной патологии включались пациенты с бронхиальной обструкцией, представленной хронической обструктивной болезнью легких. Вопрос о взаимосвязи хронической ХСН и ХОБЛ в последнее время остается одним из актуальных направлений кардиологии. Частота развития ХСН среди больных ХОБЛ по результатам многочисленных исследований варьирует в широком диапазоне. По результатам исследования R.G. Varr и соавт. частота встречаемости ХСН и больных ХОБЛ составляет от 6% до 10%. По данным российских работ частота встречаемости ИБС у больных ХОБЛ в старших возрастных группах составляет 37,2 - 62,8%, а у пациентов старше 75 лет свыше 84%. Частота АГ у больных ХОБЛ колеблется в широком диапазоне - от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3%. ХСН и ХОБЛ объединяет не только высокая частота встречаемости у больных ИБС и АГ, но и общность факторов риска развития, клинических симптомов, патогенетических механизмов формирования, ограничения в использовании лекарственных препаратов, необходимых для лечения одного заболевания и ухудшающих течение другого, неблагоприятное влияние на прогноз, усугубляющееся при их сочетании.

Демонстрируя в исследовании характеристики ХСН ишемической этиологии на фоне бронхиальной обструкции, автор дает дальнейшее развитие новой концепции о первичном значении коморбидной патологии, такой как сахарный диабет 2 типа, анемия, хроническая болезнь почек, (в исследовании ХОБЛ) в формировании ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая, в свою очередь, также требует дальнейшего изучения, особенно в плане разработке лечебных мер, улучшающих прогноз.

Также представляет большой научный и клинический интерес материал в работе об особенностях перестройки органов мишеней при ХСН у больных ИБС и АГ на фоне ХОБЛ, данные о которых недостаточны и противоречивы. Так в исследовании G.C. Donaldson и соавт., было показано, что при ХСН после инфаркта миокарда в сочетании с бронхиальной обструкцией наблюдается ремоделирование, как левых, так и правых отделов сердца, сосудов малого круга кровообращения, увеличивается частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий, что ухудшает прогноз в плане тромбоэмболических осложнений и внезапной кардиальной смерти. Однако, функциональное состояние артериальной стенки, изменения коллагенового матрикса сосудов и сердца, наличие дисфункции почек при ХСН на фоне ХОБЛ изучены недостаточно.

Следовательно, актуальность темы выполненного исследования аргументируется выявлением закономерностей течения ХСН и изменения органов-мишеней на фоне бронхиальной обструкции, которые могут внести определенный вклад не только в понимание клинических особенностей, патогенетических механизмов развития и течения недостаточности кровообращения, но и модернизировать диагностический алгоритм данной патологии в условиях коморбидной патологии и, как следствие, усовершенствовать лечебные подходы к тактике ведения таких пациентов, что, в свою очередь, может обеспечить не только положительную динамику заболевания, но и регресс пораженных органов-мишеней, улучшение прогноза, а также повысить качество жизни.

Научная новизна.

В соответствии с новой концепцией формирования ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, согласно которой ведущее значение имеет коморбидная патология (анемия, сахарный диабет 2 типа, обструктивное апноэ сна, хроническая болезнь почек и т.п.), в работе аргументировано подтверждено, что ХОБЛ также вносит негативный вклад в развитие недостаточности кровообращения, при которой более чем у 80% больных систолическая функция левого желудочка не нарушена, при этом регистрируется более тяжелая его диастолическая дисфункция на фоне более высокой частоты гипертрофии левого желудочка (75% против 46,7%) в сравнении в группой больных ХСН без бронхиальной обструкции, а также более выраженная клиническая симптоматика, сопровождающая более значимым миокардиальным стрессом по уровню концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида.

Автор в работе наглядно продемонстрировал, что изменения сердца при ХСН у больных АГ и ИБС на фоне ХОБЛ отличаются особым вариантом его ремоделирования, который проявляется не только сохраненной фракцией выброса левого желудочка с преимущественным нарушением диастолической функции левого желудочка в сочетании с гипертрофией левого желудочка, но и снижением индексированных объемов левого

желудочка и левого предсердия, диастолической дисфункцией правого желудочка. Интересен, полученный автором вывод о том, что бронхиальная обструкция у больных АГ и ИБС, осложненных ХСН, не приводила к развитию более выраженной легочной гипертензии или гипертрофии правого желудочка. Это указывает на то, что наличие ХСН имеет большое самостоятельное значение в развитие данных нарушений.

При оценке ремоделирования почек, автор определяет не только скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ), но и уровень цистатина С в крови, как ранний маркер ренальной дисфункции, что позволяет сделать вывод о том, что у больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне ХОБЛ нарушение фильтрационной функции почек наступает рано и более выражено, чем у больных без бронхиальной обструкции.

Использование в работе объемной сфигмоплетизмографии, которая дает возможность оценить истинную жесткость артерий независимо от уровня АД и на раннем этапе перестройки артериальной стенки на основании уровня показателя САVI1, позволило автору показать, что наличие бронхиальной обструкции значительно ухудшает функциональное состояние артерий, снижая их демпфирующую и проводящую функции, увеличивая тем самым жесткость артерий.

Инновационной позицией в диссертационной работе является трактовка определения концентрации сурфактанта А в крови. Автор убедительно доказал, что уровень сурфактанта А в крови может отражать не только иммуномодулирующую функцию легких, но состояние эндогенного коллагенолиза, коррелируя с уровнем тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в крови, концентрация которых была более высокой у больных ХСН при наличии бронхиальной обструкции.

Отличительной чертой работы является не только определение закономерностей ремоделирование органов мишеней у больных ХСН ишемической этиологии в сочетании с АГ в условиях бронхиальной обструкции, но и аргументация одного их патогенетических механизмов их перестройки, который заключается в трансформации процессов коллагенолиза в тканях, направленных в сторону формирования фиброза, за счет повышения в крови уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и сурфактанта А.

Практическая значимость работы.

Результаты исследования крайне важны для клинической практики. Автор, одна из первых, попыталась показать особенности течения ХСН и ранней перестройки органов мишеней в условиях множественной кардиальной и экстракардиальной патологии с акцентом на ХОБЛ, что соответствует реальной практике и позволяет представить конкретные рекомендации для практического применения. Так автор показала, что в обеих группах больных АГ и ИБС, осложненной ХСН, регистрировалась высокая частота коморбидной патологии, более часто встречающаяся при

наличии ХОБЛ: у 55 (91,7%) человек в первой группе против 29 (48,3%) больных во второй группе ($p=0,040$). Частота двух и более сопутствующих заболеваний была выше в группе больных с ХОБЛ в сравнении с группой пациентов без бронхообструкции: 46 (76,7%) против 23 (38,3) ($p=0,038$).

С учетом формирования ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных ИБС, АГ на фоне ХОБЛ в целях ранней и более точной ее диагностики, особенно при появлении или нарастании одышки, слабости, утомляемости, кашля, которые могут быть отражением бронхиальной обструкции, автор рекомендует оценивать не только динамику функции внешнего дыхания по данным спирографии, но и эхокардиографических показателей, отражающих диастолическую функцию левого и правого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, а также уровень Nt-proBNP, позволяющие диагностировать формирование или прогрессирование недостаточности кровообращения.

У больных ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне ХОБЛ автор рекомендует на ранних этапах оценивать не только тип дисфункции ЛЖ, уровень натрийуретических пептидов, но и определять показатели, отражающие поражение органов-мишеней, с целью выбора и коррекции лечения, обеспечивающего их регресс, для улучшения прогноза и предотвращения сердечно-сосудистых катастроф. Для определения раннего снижения фильтрационной функции почек у больных ХСН и ХОБЛ автор предлагает определять не только скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPF), но и уровень цистатина С в крови; для оценки ранних нарушений функционального состояния артерий использовать объемную сфигмоплетизмографию с определением индекса САVI1; для оценки ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней в целом определять в крови тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа и сурфактант А.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Исследование О.В. Масалкиной выполнено на достаточном объеме клинического материала с использованием современных, информативных методов обследования и статистического анализа. Дизайн исследования полностью соответствуют целям и задачам работы. Создание однородной выборки позволили получить достоверные, обоснованные, не вызывающие сомнения результаты, выполнить их подробный анализ, провести обсуждение с привлечением современных научных публикаций последних лет.

Проведенное диссертационное исследование с выполненной на высоком уровне статистической обработки позволило сделать обоснованные выводы о закономерностях течения ХСН и ремоделирования органов мишеней у больных недостаточностью кровообращения на фоне ИБС и АГ в

условиях бронхиальной обструкции. Автор установила, что при наличии ХОБЛ у больных ИБС и АГ формируется более тяжелая ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с преимущественным нарушением его диастолической функции на фоне структурной перестройки сердца: преобладает гипертрофия левого желудочка и развивается диастолическая дисфункция правого желудочка. Бронхиальная обструкция у больных ХСН ишемической этиологии и АГ приводит к раннему и более выраженному снижению фильтрационной функции почек, увеличений истинной жесткости артерий. Одним из патогенетических механизмов ремоделирования сердца, почек и артерий, согласно результатам работы, является повышенное коллагенообразование в межклеточном матриксе тканей.

Научные положения и практические рекомендации основываются на достаточном клиническом материале. Обследован 241 пациент с ИБС и АГ, среди которых была выделена когорта больных ХСН, которая составила 120 человек, 60 из которых страдали ХОБЛ.

Всем пациентам было проведено обследование в соответствии с целями и задачами работы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа О.В. Масалкиной изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», двух глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 325 источников, из которых 228 иностранных авторов. Работа проиллюстрирована 3 рисунками и 9 таблицей.

Во введении изложена актуальность темы, ее цель, задачи, научная новизна и практическая значимость.

Обзор литературы включает в себя изучение проблемы развития и прогрессирования ХСН в условиях множественной кардиальной и экстракардиальной патологии. Интересен раздел поражения почек и изменений артериальной стенки у больных ХСН в зависимости от наличия бронхиальной обструкции. Автор проводит поиск патогенетических механизмов ремоделирования органов мишеней при ХСН в сочетании с ХОБЛ, подробно останавливаясь на увеличении коллагенообразования при определенной коморбидной патологии.

В главе материалы и методы представлен дизайн исследования, проведен анализ сформированной группы по клинико-anamnestическим характеристикам, функциональном классу стенокардии, уровню АД, тяжести ХСН и ХОБЛ, структуре постоянно принимаемой медикаментозной терапии.

При проведении исследования использовались современные, а некоторые даже инновационные методики, инструментального и лабораторного обследования пациентов. Для подтверждения диагноза ИБС, наряду с оценкой клинических и анамnestических данных, ряду больных проводились нагрузочные пробы и суточное мониторирование ЭКГ. Для

подтверждения диагноза АГ оценивались данные амбулаторных карт, у некоторых пациентов личных дневников, определялось офисное АД, большинству больных проводилось суточное мониторирование ЭКГ. Для подтверждения диагноза и тяжести ХОЛБ всем больным проводилась спирография. Для диагностики ХСН, ее функционального класса и тяжести у всех больных оценивалась шкала ШОКС, определялся тест 6-минутной ходьбы, проводилось эхокардиографическое исследование с оценкой типа дисфункции миокарда обоих желудочков, индекса массы миокарда левого желудочка и других структурно-функциональных показателей сердца, а также концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида в крови. Для оценки функционального состояния артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография, для определения фильтрационной функции почек – уровень креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ), а также концентрация цистатина С крови. Для оценки состояния эндогенного коллагенолиза в тканях определялись концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и сурфактанта А в крови..

В третьей главе приведены данные, касающиеся закономерностей течения ХСН у больных ИБС, АГ на фоне ХОБЛ. В работе показано, что бронхиальная обструкция у пациентов с ИБС и АГ приводит к формированию более тяжелой ХСН с сохраненной фракцией выброса более чем у 80% больных в сочетании с более выраженной диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка. По мере снижения объема форсированного выдоха за первую секунду при спирографии тяжесть ХСН нарастала.

В четвертой главе диссертации представлены особенности изменений сердца, почек и артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии, АГ на фоне ХОБЛ. Автор показала, что нарушение вентиляционной функции почек по обструктивному типу приводит не только к более выраженной диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка, но и диастолической дисфункции правого желудочка со снижением индексированных показателей объемов левого предсердия и левого желудочка без достоверных изменений между группами показателей, отражающих легочную гипертензию и гипертрофию правого желудочка. При наличии ХОБЛ у больных ХСН отмечены более ранние и более выраженные негативные изменения фильтрационной функции почек, проводящей и демпфирующей функций артериальной стенки. Более того, автор сделала предположение, что одним из патогенетических механизмов развития ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и особого типа ремоделирования органов-мишеней при ХОБЛ является нарушение процессов коллагенолиза в межклеточном матриксе в сторону коллагенообразования.

В главе «Обсуждение» автор сравнивает полученные в ходе исследования собственные данные с данными других литературных

источников. В этом разделе автор приводит не только данные, подтверждающие полученные результаты, но и противоречащие им (в отношении выраженности легочной гипертензии при ХСН и ХОБЛ), объясняя при этом возникающие расхождения.

Из выше указанного следует, что выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования и логично обоснованы.

Автореферат полностью отражает содержание работы и соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Полнота опубликования материалов диссертации.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, среди них 3 публикации в журнале ВАК. Статьи и тезисы полным образом представляют полученные автором результаты.

Материалы диссертационной работы были неоднократно доложены на различных научных форумах, в том числе на Всероссийском конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2012), Европейской конференции по ХСН (Греция, Афины, 2014; Италия, Милан, 2015).

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

Вопросы:

1. Почему между группами больных ХСН ишемической этиологии с ХОБЛ и без бронхиальной обструкции не отмечено различий по частоте и выраженности легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка?
2. На основании каких данных Вами проведена попытка использовать содержание сурфактанта А в крови больных ХСН и ХОБЛ не с позиций иммуномодулирующей функции почек, а в плане оценки состояния коллагенолиза в тканях?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Масалкиной Ольги Владимировны на тему «Особенности структуры и функций органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в сочетании с бронхиальной обструкцией» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны Козиоловой, решающей актуальную научную задачу кардиологии – совершенствование диагностики ХСН и перестройки органов мишеней у больных ИБС и АГ в сочетании с бронхиальной обструкцией. Работа имеет научную новизну и большое практическое значение, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013

года № 842, а ее автор достоин ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Доктор медицинских наук, профессор,
И.о. зав. кафедры внутренних болезней
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Нижегородская государственная медицинская
академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Тарловская Екатерина Иосифовна

603005, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского 10\1
(831)4390943, rector@gma.nnov.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Е.И.Тарловской заверяю
Ученый секретарь ученого Совета ФГБОУ ВО
Ниж ГМА Минздрава России
профессор



Андреева Наталья Николаевна

«20» марта 2017 г.