

ОТЗЫВ

официального оппонента Виллевалде Светланы Вадимовны 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», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается важной неинфекционной эпидемией не только в Российской Федерации, но и во всем мире, учитывая ее эпидемические масштабы, частоту госпитализаций и связанные с ними затраты здравоохранения. Хроническая болезнь почек (ХБП) и сердечно-сосудистые заболевания – взаимосвязанные медико-социальные проблемы, усугубляющие развитие и неблагоприятное течение друг друга, повышающие риск смерти пациентов.

Двусторонне направленные взаимоотношения «сердце – почки», при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого, определены понятием «кардиоренальный синдром». Выделение подтипов кардиоренального синдрома может использоваться для стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов, определения профилактической и лечебной тактики.

По данным современной литературы частота кардиоренальных синдромов варьирует в широком диапазоне у пациентов с ХСН и определяется их типом. В большинстве случаев развивается кардиоренальный синдром 2 типа. Актуальной остается ранняя диагностика ХБП, наличие которой, с одной стороны, ведет к прогрессированию сердечной недостаточности, с другой – значительно ухудшает прогноз. Использование расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), основанной на креатинине сыворотки, у пациентов с ХСН может быть некорректно, в частности при выраженном ожирении или истощении. Обсуждаются альтернативные методы, в том числе определение цистатина С в крови, современных маркеров канальцевого повреждения.

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических

исследований последних лет, особенности течения ХСН при ХБП в условиях коморбидной патологии окончательно не определены. Актуальным является определение особенностей поражения органов-мишеней у пациентов с ХСН, взаимосвязанных с почечной дисфункцией, при этом особый интерес представляет изучение изменений сердца и сосудов. Решение этой задачи открывает возможности выбора терапии с целью предотвращения изменений органов-мишеней для улучшения прогноза у пациентов с ХСН и ХБП.

В центре внимания остаются вопросы выбора лекарственной терапии в этой популяции пациентов, при этом обсуждаются не только дополнительные нефропротективные эффекты, но и безопасность/ переносимость. Недостаточно изученным и потенциально перспективным является использование триметазида, который в экспериментальных исследованиях у пациентов с острым почечным повреждением проявил нефропротективный эффект. Данные о влиянии триметазида на течение ХСН и почечную функцию отсутствуют.

Таким образом, диссертационная работа Колеговой Ирины Ивановны, посвященная изучению особенностей поражения сердца и сосудов у пациентов с ХСН и ХБП, эффектов триметазида является актуальной и значимой, как для науки, так и для клинической медицины.

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

Диссертационное исследование Колеговой И.И. выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Обоснованность сформулированных научных положений, выводов и практических рекомендаций определяется достаточным количеством пациентов (288 пациентов с ишемической болезнью сердца, из них – 162 пациента с ХСН, в том числе 66 – с ХБП), адекватно разработанным дизайном исследования. Следует отметить верификацию диагнозов ишемической болезни сердца, ХСН и ХБП в соответствии с действующими национальными и международными рекомендациями. Четко определенные критерии включения/исключения в поперечное и проспективное исследование позволили сформировать однородные группы сравнения, сопоставимые по основным

клиническим, лабораторным и инструментальным показателям.

Клинико-фармакологическое исследование выполнено как открытое рандомизированное сравнительное исследование изучения эффективности и безопасности триметазидина у пациентов с ХСН и ХБП, оценки не только антиишемического, но и возможных других плейотропных эффектов.

Использованные методы исследования современны, соответствуют поставленным задачам. Применялись такие актуальные методы оценки почечной функции и повреждения как цистатин С, молекула почечного повреждения-1. Для оценки фиброза использовалось определение тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа. Анализ полученных данных проведен корректно с использованием адекватных статистических методов, используемых при проведении научных исследований подобного рода.

Выводы сформулированы четко, полностью основаны на полученных результатах, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают смысл проделанной работы. Обсуждение результатов исследования аргументировано. Практические рекомендации конкретны, реализуемы, вытекают из полученных результатов исследования.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

В выполненном диссертационном исследовании установлено, что частота ХБП у пациентов с ХСН составляет 40,7%. Одним из ключевых направлений в работе явилось использование новых биомаркеров поражения клубочков и канальцев: показано, что частота сниженной СКФ, основанной на определении цистатина С, составляет 52,5%, повышение уровня молекулы почечного повреждения в моче 54,9%.

Автором продемонстрированы закономерности формирования ХСН у пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа в условиях высокой частоты коморбидной патологии. Более выраженный миокардиальный стресс и отсутствие систолической дисфункции левого желудочка у 71,2% пациентов при значительной выраженности фиброза, оцененного по концентрации в крови тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа, являются характерными особенностями ХСН у пациентов с почечной дисфункцией.

Снижение фильтрационной функции почек у пациентов с ХСН ассоциировано с развитием и прогрессированием гипертрофии миокарда левого желудочка, а также с повышением жесткости артерий.

Автором впервые у пациентов с ХСН ишемической этиологии и ХБП показан нефропротективный эффект триметазида и его способность обеспечивать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В целях ранней диагностики почечной дисфункции и профилактики ее прогрессирования у пациентов с ХСН на фоне коморбидной патологии автором рекомендуется определение не только традиционных показателей (расчетной СКФ, основанной на сывороточном креатинине, отношении альбумин/креатинин в моче), но и альтернативных маркеров, таких как расчет СКФ, основанный на определении цистатина С крови, а также определение молекулы почечного повреждения-1 в моче.

В диссертационной работе автором представлен комплексный подход к обследованию пациентов с ХСН и кардиоренальным синдромом 2 типа с целью раннего выявления поражения органов-мишеней для выбора терапии с органопротективными свойствами. Для выявления ранней структурно-функциональной перестройки артерий автором предложено определение жесткости сосудистой стенки с использованием сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, значение которого не зависит от уровня артериального давления, а также определение тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа в крови, как маркера, отражающего процесс коллагенообразования в тканях.

На основании результатов клинико-фармакологического исследования определены возможности использования у пациентов с ХСН и ХБП триметазида, для которого продемонстрированы дополнительные нефропротективные и вазопротективные эффекты.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана традиционно, хорошим литературным языком, изложена на 143 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора

литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований с их обсуждением, выводов, заключения, практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 20 таблиц, 9 рисунков. Библиографический список включает 286 источников из них: 243 – иностранных, 43 – отечественных авторов, большинство из которых за последние 5 лет.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель, задачи, положения, выносимые на защиту, научная новизна результатов. В обзоре литературы представлены современные данные, посвященные проблеме формирования кардиоренального синдрома в условиях высокой частоты коморбидной патологии, оценке нефропротективных эффектов терапии, применяемой в лечении пациентов с ХСН.

Во второй главе диссертации представлена характеристика исследования, дизайн, критерии включения и исключения. Подробно описаны методики, используемые при выполнении диссертационной работы. В полной мере представлены методы статистической обработки полученных данных. Ограничением исследования является однократное определение альбуминурии.

В третьей и четвертой главах изложены результаты собственного диссертационного исследования, в последовательности и соответствии с поставленными задачами. Проведение ROC-анализа и определение отрезных уровней таких параметров, как молекулы почечного повреждения, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 типа, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса уточнило бы аспекты взаимосвязи поражения органов-мишеней, почечной дисфункции и позволило бы в большей степени конкретизировать практические рекомендации. Представляло бы интерес представление данных в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Кроме того, указание исходных и достигнутых значений клинических, лабораторных и инструментальных параметров, а не только их процентной динамики, позволило бы более подробно представить результаты клинико-фармакологического исследования.

В главе «Обсуждение» автор сопоставляет полученные данные с результатами современных исследований, анализирует выявленные

взаимосвязи, представляет свой взгляд на изученные вопросы. Этот раздел свидетельствует о вовлеченности автора в проблему, реализованном научном подходе к работе.

Выводы сформулированы четко, отражают поставленные задачи, основаны на результатах исследования. Практические рекомендации подтверждают практическую ценность работы, могут быть реализованы в реальной клинической практике. Работа широко апробирована, ее результаты представлены на российских и международных научных конференциях.

В журналах, рекомендуемых ВАК, опубликовано 3 статьи, полностью отражающих результаты исследования. Автореферат диссертации полно и точно отражает диссертационную работу.

Принципиальных замечаний к работе нет. Приведенные выше комментарии носят дискуссионный характер, не снижают научную и практическую ценность работы.

В качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Каков вклад ХБП в формирование ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка?
2. Какие механизмы лежат в основе вазоренальных взаимоотношений: почему снижение СКФ ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого индекса?

Заключение

Диссертационная работа Колеговой Ирины Ивановны на тему «Особенности хронической сердечной недостаточности, состояние органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом II типа и нефропротективные эффекты терапии», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Козиоловой Натальи Андреевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по

совершенствованию методов диагностики почечной дисфункции и поражения органов-мишеней, а также подходов к выбору препаратов с учетом их нефротективных эффектов у пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа и коморбидной патологией.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов работа Колеговой Ирины Ивановны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 28.08.2017 г., № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой кардиологии
Института медицинского образования
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., профессор

Виллевальде Светлана Вадимовна

197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел.: +7 (812) 702-37-30; e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись профессора Виллевальде С.В. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., профессор



Недошвин Александр Олегович

«10» июня 2019 г.