

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,  
доцента Григорьевой Натальи Юрьевны на диссертационную работу  
**Козловой Екатерины Васильевны** на тему «**Анализ течения хронической  
сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у  
больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в  
зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии**»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности  
14.01.05 – кардиология

### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как терминальная часть сердечно-сосудистого континуума, традиционно взаимосвязана с множественной коморбидной патологией, наличие которой вносит негативный вклад в прогрессирование процесса, способствует поражению органов-мишеней и значительно ухудшает прогноз. Так по данным отечественных и международных эпидемиологических исследований у больных ХСН в 30-40% случаев регистрируется хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в 50-60% - ишемическая болезнь сердца (ИБС,) у 80-90% больных - АГ. Более того, наличие таких коморбидных состояний, как ХОБЛ, сахарный диабет 2 типа, анемия, хроническая болезнь почек может быть самостоятельной причиной развития ХСН с промежуточной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), лечение которой с целью улучшения прогноза не разработано. Поэтому принципиально важной проблемой у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ остается выбор стратегии и тактики лечения коморбидной патологии, в частности АГ, который может предотвратить прогрессирование недостаточности кровообращения и поражение органов-мишеней. Но и в этом вопросе остаются дискуссионными ряд задач, которые автор успешно пытается решить в диссертационном исследовании.

Диссертант грамотно выбирает оптимальную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов у больных АГ и ХОБЛ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и дигидропиридиновые

антагонисты кальция, в соответствии с Европейскими рекомендациями по АГ (2018). Однако у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ при выборе антигипертензивных препаратов до сих пор не решены вопросы о возможности назначения или продолжения приема фиксированной комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонистов кальция или следует отменить фиксированную комбинацию и использовать их свободную с целью титрации дозы ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, какой следует выбрать блокатор РААС - ИАПФ или антагонист рецепторов ангиотезина II (АРА), есть ли различия по эффективности и безопасности внутри класса препаратов? Следовательно, при развитии ХСН на фоне коморбидной патологии требуется особый подход не только к выбору терапии недостаточности кровообращения, но и, прежде всего, к выбору состояний, которые стали причиной ее возникновения и прогрессирования, в частности АГ.

Автор в работе успешно отвечает на ряд указанных выше вопросов, представляя важные аргументы в пользу принятия определенных конкретных решений, что делает диссертационное исследование актуальным, крайне важным для практического применения и перспективным для изучения значения другой коморбидной патологии для развития и прогрессирования ХСН.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Целью научного исследования диссертанта стало определение выбора и стратегии лечения АГ у больных ХСН в условиях наличия ИБС и ХОБЛ.

Цель работы сформулирована корректно в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы. Поставленные задачи в исследовании позволяют в полной мере реализовать его цель.

Исследование по дизайну представляет собой клиническое проспективное сравнительное рандомизированное исследование, в котором

изучалось влияние фиксированной комбинации ИАПФ – периндоприла без его титрации и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина на течение, как ХСН, так и коморбидной патологии (АГ, ИБС, ХОБЛ) и состояние органов-мишеней в сравнении со свободной комбинацией ИАПФ – эналаприла и амлодипина. Вызывающий вопрос выбор различных ИАПФ для сравнения автор корректно аргументирует тем фактом, что периндоприл изучался у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ в рандомизированном клиническом исследовании PEP-HF, обеспечив снижение риска госпитализаций и ремоделирования сердца, с другой стороны, эналаприл – наиболее доказанный ИАПФ при ХСН с низкой ФВ ЛЖ, доза которого требует титрации с целью улучшения прогноза. В целом дизайн исследования обеспечил в полном объеме реализацию цели и задач исследования. Достаточный объем исследования автор представил грамотным расчетом объема выборки больных для диссертационного исследований. Методики, используемые в диссертации инновационны, современны и адекватны, позволяют в полной мере решать поставленные задачи.

Анализ полученных данных проведен грамотно с использованием современных статистических методов, используемых при проведении научных исследований подобного рода. Определенные диссертантом выводы обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, которые четко отражают смысл проделанной работы и полученных результатов.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Научная новизна диссертационного исследования Е.В. Козловой аргументируется тем, что автор вносит значительный вклад в изменение стратегии и тактики ведения больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ на фоне множественной коморбидной патологии, прежде всего, при наличии АГ. Диссертант предлагает при наличии АГ у больного ХСН с промежуточной или сохраненной ФВ ЛЖ не использовать

принцип титрации дозы ИАПФ, который применяется при недостаточности кровообращения с низкой ФВ ЛЖ, а продолжить прием или, если антигипертензивная терапия ранее постоянно не применялась, начать со старта использование фиксированной комбинации ИАПФ без титрации его дозы с антагонистом кальция.

Исследователь впервые показывает, что при использовании принципа титрации дозы ИАПФ при назначении свободной комбинации ИАПФ и антагониста кальция у больных АГ и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ происходит замедление улучшения течения не только недостаточности кровообращения, но и коморбидных состояний: более позднее достижение целевых диапазонов АД при АГ, торможение облегчения бронхиальной обструкции, отсутствие увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также более медленно происходит регресс пораженных органов-мишеней.

Известно, что не все ИАПФ или бета-адреноблокаторы продемонстрировали при ХСН с низкой ФВ ЛЖ уменьшение симптомов и признаков процесса и улучшение прогноза. Так и в диссертационном исследовании автор продемонстрировала, что и при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ внутри класса ИАПФ могут быть выбрано более предпочтительные препараты. Автор показала, что применение эналаприла даже с использованием принципа титрации в комбинированной терапии у 16,7% вызывает эпизоды головокружения, связанные с гипотонией, которые сопровождалась рефлекторной тахикардией. Эти неблагоприятные гемодинамические реакции замедляли улучшение течения ХСН, коморбидных состояний, а также коррекцию пораженных органов-мишеней. Применение периндоприла без титрации дозы в комбинации с амлодипином не приводило к риску гипотонии.

**Оценка практической значимости.** Диссертационная работа Е.В. Козловой имеет четкую практическую направленность. Для врачей амбулаторного звена автор аргументированно рекомендует не менять

антигипертензивную терапию у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ, в структуру которой входит ИАПФ - периндоприл и антагонист кальция дигидропиридинового ряда – амлодипин, если больной ранее не получал антигипертензивной терапии, то такую фиксированную терапию можно назначить в средней дозе с учетом исходного уровня АД для обеспечения благоприятной динамики течения недостаточности кровообращения и коморбидной патологии.

Диссертант не рекомендует использовать принцип титрации ИАПФ при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ поскольку данный прием замедляет наступление антигипертензивного эффекта, что, в свою очередь, тормозит позитивную динамику недостаточности кровообращения, бронхиальной обструкции, ХБП.

Для исключения негативных гемодинамических эффектов эналаприла (и других антигипертензивных препаратов) в структуре лечения больных ХСН на фоне АГ и множественной коморбидной патологии в диссертации даны рекомендации проведения суточного мониторинга АД через 2-4 недели от начала терапии.

**Содержание диссертации, ее завершенность.** Диссертация Козловой Екатерины Васильевны написана в классическом стиле, и состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования и двух глав результатов собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация представлена на 132 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц, 12 рисунков. Список литературы составлен в соответствии с современными правилами библиографии и содержит 244 источника, включающих 203 - иностранных авторов.

В введении диссертации четко сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна работы, выделены основные положения, выносимые на защиту, указано внедрение полученных результатов в практику, число и структура опубликованных работ.

Обзор литературы представляет собой системный полный анализ современной отечественной и зарубежной литературы по проблеме диагностики и лечения ХСН, как осложнения таких коморбидных состояний и заболеваний, как АГ, ИБС, ХОБЛ. Автор в обзоре акцентирует внимание на нерешенных и дискуссионных вопросах в тактике ведения больных ХСН в условиях множественной коморбидной патологии.

Во второй главе диссертации показан дизайн исследования, представлены критерии включения и невключения в исследование, характеристика включенных в исследование больных. Подробно описаны методики, используемые при проведении диссертационной работы. Обращает на себя внимание, что автор применяет инновационные методики для оценки повышенного коллагенообразования в тканях, такие как определение концентрации в плазме крови белка сурфактанта А и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ I типа (TIMP-1), для оценки ремоделирования сердца, диссертант определяет эхокардиографические параметры, отражающие не только состояние левых, но и правых отделов сердца. В полной мере представлены методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены результаты диссертационного исследования, в которых показана сравнительная динамика, как диагностических критериев ХСН по группам обследуемых, так и течения коморбидной патологии (АГ, ИБС, ХОБЛ) и показателей, отражающих состояние фильтрационной функции почек и артериальной стенки с оценкой приверженности к лечению и частоты побочных эффектов терапии.

В четвертой главе дана информация о том, как происходит ремоделирование сердечно-сосудистой системы, в том числе показателей коллагенового матрикса, в зависимости от выбора и стратегии антигипертензивной терапии. Необходимо отметить, что все полученные данные представлены в виде удобных для прочтения таблиц и графиков, что значительно облегчает оценку показателей.

В главе «Обсуждение» автор подтверждает, что тема выполненного исследования актуальна. Автор сравнивает полученные результаты с данными литературы, при расхождении результатов объясняет возможные их причины. Исключение метода титрации ИАПФ при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ автор предлагает впервые. Из выше указанного следует, что выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования и аргументированно обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в список, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, 2 из них – в базу данных Scopus, 4 научные работы представлены в международных изданиях.

Материалы диссертационной работы были представлены на российских форумах и международных конференциях.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В порядке дискуссии возникают некоторые вопросы.

Вопросы:

1. Какой блокатор РААС, по Вашему мнению, более предпочтителен в ХСН в сочетании с ХОБЛ и почему?
2. За счет каких механизмов реализуются положительные эффекты спирографических изменений на фоне назначения ИАПФ и амлодипина у больных с ХОБЛ?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Козловой Екатерины Васильевны на тему «Анализ течения хронической сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны

Козиоловой, решающей актуальную научную задачу кардиологии – обоснование подходов к выбору антигипертензивной терапии у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ на фоне коморбидной патологии. По актуальности темы, перспективности, научной новизне и практической значимости работа Козловой Екатерины Васильевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1024 от 28 августа 2017 года, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Заведующий кафедрой факультетской  
и поликлинической терапии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования  
«Приволжский исследовательский  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук  
по специальности «внутренние болезни»,  
доцент



Григорьева Наталья Юрьевна

10.10.19

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

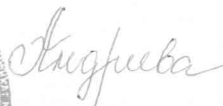
Почтовый адрес: 603950, Российская Федерация, Приволжский Федеральный округ, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, дом 10/1

Телефон: +7 (831) 439-09-43

Веб-сайт: <http://www.pimunn.ru/>

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

Ученый секретарь Университета д.б.н.



Андреева Наталья Николаевна

