

## ОТЗЫВ

официального оппонента Фомина Игоря Владимировича на диссертацию Суровцевой Майи Васильевны **«Ремоделирование органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и возможности его коррекции»**, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

### Актуальность темы

Результаты наблюдения за репрезентативной выборкой в России (ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН) показали, что распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции составляет 7% случаев (7,9 млн человек), причем независимо от функционального класса ХСН смертность среди данной категории больных составляет 6%. Среди пациентов с клинически выраженной ХСН достигает 12-18% при неоднократной коррекции базисной терапии в условиях специализированного стационара.

Основной этиологической причиной ХСН в мире остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в 59% случаев в России, до 80% в США и Европе), что связано с более агрессивным лечением ИБС и улучшением выживаемости. Этот факт предопределяет большую актуальность понятия сердечно-сосудистого континуума, так как в организме непрерывно происходит переход из одного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в другое, что для ХСН этот факт наиболее важен, так как ХСН - финал континуума. Ремоделирование органов-мишеней определяет формирование нового ССЗ. В последнее время наибольший интерес исследователей обращается к изучению ремоделированию органов-мишеней при ИБС, и возможности профилактики формирования ХСН ишемической этиологии. В этом аспекте изучение перестройки экстрацеллюлярного матрикса органов-мишеней при ХСН и определение взаимоотношений между маркерами синтеза коллагена и его деградации, и маркерами ингибирования деградации коллагена мало изучены, но имеют

важное значение в ремоделировании не только сердца, но и других органов мишеней (почки, сосуды). Практически не изучались в данном аспекте влияние миокардиального стресса на ремоделирование при ХСН.

Актуальным остается вопрос о более эффективных способах коррекции ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН, что позволит профилактировать ССЗ и снизит риски смертности от ХСН. Применение новых лекарственных средств и определение их способности к органопротекции является важным разделом кардиологии. В последнее время повышается интерес к изучению влияния ивабрадина на течение ХСН, что формирует базис для проведения исследований его влияния на патофизиологические процессы.

Все вышеизложенное отражает актуальность и перспективность диссертационной работы Суровцевой Майи Васильевны.

#### **Обоснованность результатов исследования:**

Поставленная цель и сформулированные задачи полностью соответствуют объему исследований. Полученные результаты и сформулированные соискателем научные положения, выводы и практические рекомендации согласуются с последовательными этапами работы в соответствии с выбранной темой диссертации. Проведенные исследования полностью соответствуют современным научным проблемам, которые изучаются в кардиологии. В соответствии с полученными результатами автор представил основные положения диссертации с высокой степенью доказательности.

#### **Достоверность результатов диссертации:**

Диссертационная работа основана на результатах обследования 323 больных со стабильной стенокардией II-III ФК, из которых была выделена группа 180 больных с ХСН II-III ФК. Исследовательская работа состояла из двух частей: первая - сравнительного анализа клинико-anamnestических особенностей, выраженности ремоделирования артериальной стенки, сердца, нарушения почечной функции, наличия тахикардии и анемии у больных ХСН ишемической этиологии; вторая - эффективность полугодовой комбинированной терапии с использованием ивабрадина в сочетании с

стандартной базисной терапией. Дизайн исследования включал в себя проспективное, наблюдательное, клиническое сравнительное исследование. Вторая часть исследования включала в себя рандомизацию больных с созданием трех групп по 30 человек и проведение клинического проспективного исследования за группами и определение эффективности терапии. Таким образом, дизайн исследования основан на современных подходах доказательной медицины, составлен четко и корректно. Критерии включения в исследования соответствуют современным подходам подтверждения диагноза и достоверной стратификации групп по различным клиническим критериям. Для выявления клинических и инструментальных различий в группах использовались современные методы исследований.

В работе использованы современные статистические методы, адекватные поставленным задачам (критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Пирсона, метод множественных сравнений Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони и другие). Материалы исследования достаточно полно доложены на ряде российских и шести международных конференций. По теме диссертации опубликовано 40 научных статей, в том числе 12 статей в журналах, входящих в список ВАК, получено 3 патента на изобретение.

#### **Научная новизна исследования:**

Автором разработана концепция развития и прогрессирования ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН ишемической этиологии. Автор показал, что ХСН независимо от показателя фракции выброса (сохраненная или сниженная) уже характеризуется неблагоприятными кардиоренальными, вазо-ренальными, вентрикуло-артериальными нарушениями, которые становятся более значимыми при наличии анемии. Одним из ключевых звеньев патогенеза ХСН, ее прогрессирования и включения в процессы ремоделирования других органов-мишеней автор рассматривает дисбаланс в системе экстрацеллюлярного матрикса с увеличением риска фиброза. В работе использованы новые информативные методы оценки состояния системы эндогенного коллагенолиза, основанные на определении уровней тканевого

ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и С-концевого телопептида коллагена 1 типа. Параллельно было обнаружено, что прогрессирование почечной дисфункции у больных ХСН ишемической этиологии взаимосвязано не только с детерминантами дисфункции сердца и ремоделирования артериальной стенки, но и с уровнем NT-proBNP и нарушением баланса эндогенного коллагенолиза с преобладанием активности ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа. В работе также было найдено, что по мере нарастания миокардиального стресса и увеличения уровня маркеров фиброза межклеточного матрикса отмечалось снижение уровня гемоглобина вплоть до анемии.

В работе впервые представлена интегральная оценка структуры и функции артериальной стенки методом сфигмоплетизмографии у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от типа дисфункции и выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка, тяжести сердечной недостаточности по уровню N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, скорости клубочковой фильтрации, концентрации гемоглобина крови. По результатам исследования впервые обозначен один из механизмов развития почечной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, ассоциированный с дисбалансом маркеров эндогенного коллагенолиза и активацией миокардиального стресса.

Впервые показаны достоверные взаимосвязи между повышенной среднесуточной частотой сердечных сокращений (более 77 ударов в 1 мин) и прогрессированием функционального ремоделирования левых отделов сердца, структурно-функциональной перестройки артерий, напряженностью миокардиального стресса. Тахикардия у больных ХСН ишемической этиологии ассоциировалась с прогрессированием заболевания на фоне наиболее выраженного ремоделирования самого миокарда, артериальной стенки, почечной дисфункции и маркеров фиброза экстрацеллюлярного коллагенового матрикса.

Впервые были обнаружены благоприятные вазо- и нефропротективные эффекты селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла ивабрадина в комбинированной терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, сопровождающиеся также кардиопротективным эффектом, положительными сдвигами показателей эндогенного коллагенолиза и миокардиального стресса.

### **Научная и практическая значимость исследования:**

По результатам работы предложены доступные для практического здравоохранения методы раннего выявления ремоделирования органов-мишеней при ХСН, основанные на определении уровня интегральных маркеров баланса коллагенолиза, а также метод объемной сфигмоплетизмографии с целью оценки структурно-функциональной перестройки артериальной стенки у данных больных.

Важное значение для рутинной практики имеет обоснование необходимости мониторинга среднесуточной частоты сердечных сокращений, показателей функционального состояния почек и уровня гемоглобина крови с целью оптимизации тактики ведения пациентов с ХСН, и в конечном счете, улучшения прогноза таких больных.

Ивабрадин в комплексном лечении больных ХСН ишемической этиологии независимо от фракции выброса может рассматриваться не только, как антиишемический и кардиопротективный препарат, но и как вазо- и нефропротектор, что расширяет возможности его применения у данных больных.

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в работу практического здравоохранения и используются в учебном процессе в медицинских ВУЗах.

**Содержание и оформление диссертации** Диссертационная работа Суровцевой М.В. оформлена в соответствии с требованиями ВАК и состоит из

введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 51 отечественных и 433 зарубежных источников. Текст изложен на 217 страницах машинописного текста, содержит 13 рисунков и 54 таблицы.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы и кратко отражает основные положения, представленные в диссертационном исследовании.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. На основании каких критериев была выбрана точка разделения среднесуточной частоты сердечных сокращений для оценки поражения органов-мишеней у обследованных больных?
2. Какие механизмы, на Ваш взгляд, лежат в основе коррекции гипертрофии левого желудочка на фоне терапии с включением ивабрадина: подавление коллагенообразования в миокарде или прямое влияние на кардиомиоциты?
3. Чем Вы основывались при делении больных ХСН по показателям ФВ ниже 60% и выше? Как Вы считаете, пациенты с сохраненной фракцией выброса попали в группу с ФВ ниже 60%?
4. Всегда ли была обратная корреляция между показателями уровней тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и С-концевого телопептида коллагена 1 типа? Если нет, то, при каких состояниях?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Суровцевой Майи Васильевны на тему: «Ремоделирование органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и возможности его коррекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение актуальной научной проблемы - аспектов диагностики и лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

По своей актуальности, научной новизне, объему, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа Суровцевой Майи Васильевны «Ремоделирование органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и возможности его коррекции» соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой внутренних болезней

ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России      Фомин Игорь Владимирович

Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России

Нижний Новгород 603005, пл Минина и Пожарского 10/1;

+7 831 439-09-43; [www.nizhgma.ru](http://www.nizhgma.ru)

Подпись Фомина Игоря Владимировича подтверждаю:

Ученый секретарь ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России

Д.б.н.



Н.Н. Андреева