



МИНЗДРАВ РОССИИ
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия, 454092
Тел.: (351) 232-73-71, Факс: (351) 232-74-82
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Суровцевой Майи Васильевны на тему «Ремоделирование органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и возможности её коррекции» по специальности 14.01.05 – кардиология на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Актуальность избранной темы.

Несмотря на очевидные достижения последних двух десятилетий в области изучения патогенеза, клиники и лечения, хроническая сердечная недостаточность по-прежнему остаётся одним из самых распространённых, тяжёлых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. На оказание медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью расходуется 2-3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения. При этом 70-80% всех финансовых затрат приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией сердечной деятельности.

Исходы хронической сердечной недостаточности, как финального этапа сердечно-сосудистого континуума, во многом определяются вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, тесно взаимодействующих между собой. Особенности кардиоренального синдрома, вентрикуло-артериальных взаимодействий при хронической сердечной недостаточности продолжают активно изучаться. В качестве новых предикторов структурно-функциональной перестройки органов-мишеней и прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью рассматриваются маркеры

системы эндогенного коллагенолиза и, в первую очередь, семейство матриксных металлопротеиназ и их ингибиторы, поддерживающие гомеостаз экстрацеллюлярного матрикса. Однако многие аспекты взаимоотношений между ремоделированием сосудистой стенки, почек и состоянием эндогенного коллагенолиза у больных хронической сердечной недостаточностью остаются малоизученными.

За последние 20 лет терапевтические подходы к лечению больных хронической сердечной недостаточностью претерпели значительные изменения, что привело к существенному улучшению прогноза. В настоящее время для лечения таких пациентов применяются препараты, обладающие доказанными прогностическими и органопротективными свойствами. Международные многоцентровые исследования BEAUTIFUL и SHIFT показали, что применение селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла ивабрадина также приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с хронической сердечной недостаточностью. Поиск возможных органопротективных свойств данного препарата может расширить терапевтические возможности его применения у больных с недостаточностью кровообращения.

Исходя из вышеизложенного, тема докторской диссертационной работы, избранной Суровцевой М.В., представляется весьма актуальной и своевременной для выполнения.

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

Степень обоснованности основных положений рецензируемого исследования доказывается прежде всего хорошо продуманным дизайном работы. С позиций доказательной медицины оно определено как двухэтапное, проспективное, клиническое, сравнительное, рандомизированное. Формулировка задач диссертации с достаточной ясностью высвечивает различные аспекты поставленной цели. Чётко изложены критерии включения в исследование и исключения из него. Количество наблюдаемых больных (323 человека), среди которых на первом этапе исследования отобрана когорта пациентов из 180 больных со стабильной стенокардией 2-3 функционального класса, осложнённой хронической сердечной недостаточностью 2-3 функционального класса, является вполне достаточной для получения достоверных выводов. На втором этапе методом простой рандомизации автор выделил 3 группы больных, получавших в различных комбинациях ингибитор АПФ

периндоприл, бета-блокатор бисопролол и ингибитор If-рецепторов ивабрадин.

С другой стороны, степень обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется надёжной верификацией основных диагнозов изучаемой патологии. Так, для подтверждения ишемической болезни сердца, помимо анамнестических данных, применены такие методы как нагрузочные тесты, суточная регистрация электрокардиограммы, в ряде случаев – сцинтиграфия миокарда и коронароангиография. Для верификации хронической сердечной недостаточности – эхокардиография, тканевая доплеркардиография, определение уровня натрийуретических пептидов. Особо следует отметить скрупулёзность исследователя при определении структуры и функции сосудистой стенки. Так, скорость пульсовой волны определялась в целом ряде сегментов сосудистого русла: в плече-лодыжечном справа и слева, в аорте и сонной артерии, в каротидно-фemorальном отрезке с вычислением ряда специфических показателей и индексов аугментации.

Исходя из цели и задач работы, автор определял состояние экстрацеллюлярного коллагенового матрикса органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности путём выявления уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа в плазме крови и С-концевого телопептида коллагена 1 типа в сыворотке крови.

Таким образом, применённый в диссертационной работе Суровцевой М.В. комплексный подход к оценке ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии позволил выявить различные аспекты изучаемого патологического процесса.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных в диссертационной работе данных обеспечена с одной стороны, применением современных сертифицированных исследовательских методик. С другой стороны, анализ и трактовка полученных результатов проведены в соответствии с действующими международными и российскими рекомендациями. Достоверность выводов работы определяется также адекватным и корректным применением современных методов статистического анализа, использование которого осуществлено с клинических позиций.

Новизна исследования заключается в том, что автором представлена и логически обоснована концепция развития и прогрессирования ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной

недостаточностью ишемической этиологии с учётом вклада негативных вентрикуло-артериальных, вазо- и кардиоренальных взаимосвязей, усугубляющихся при наличии анемии. Впервые оценено влияние среднесуточной частоты сердечных сокращений как фактора риска прогрессирования дисфункции миокарда при сохранённой и сниженной фракции выброса левого желудочка, выраженности сосудистого ремоделирования, напряжённости миокардиального стресса.

Впервые установлено, что применение ивабрадина в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии обеспечивало не только его кардиопротективный эффект, проявляющийся регрессом гипертрофии левого желудочка, уменьшением дисфункции миокарда, благоприятным влиянием на маркеры внезапной смерти, но и вазо-нефропротективным действием.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Значимость для науки диссертационной работы, выполненной Суровцевой М.В., заключается в оптимизации диагностического поиска при хронической сердечной недостаточности, направленного на раннее выявление поражения органов-мишеней, который включает применение современного метода объёмной сфигмоплетизмографии и оценки уровней интегральных маркеров дисбаланса экстрацеллюлярного матрикса: тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и С-концевого телопептида коллагена 1 типа в крови. В работе убедительно показано, что формирование определённой геометрии и выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с изучаемой патологией взаимосвязаны не только с изменениями нормального суточного ритма и вариабельностью артериального давления, но и с нарастанием напряжённости миокардиального стресса, прогрессированием дисфункции левого желудочка, структурно-функциональной перестройкой артериальной стенки за счёт деформации межклеточного матрикса сердца и артерий с увеличением риска образования фиброза.

Значимость для практики представленного к защите исследования состоит в том, что результаты работы продемонстрировали важность для клинической практики мониторинга среднесуточной частоты сердечных сокращений, вариабельности сердечного ритма, артериального давления, показателей функционального состояния почек и уровня гемоглобина крови, которые могут рассматриваться как факторы эффективности терапии и прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, выявленные в работе вазо- и нефропротективные эффекты ивабрадина

позволили автору разработать алгоритм его применения в комбинации с бета-блокаторами или без них в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Основные результаты и выводы диссертации могут быть использованы в кардиологических и терапевтических отделениях, а также в параклинической службе (отделения функциональной диагностики, биохимические лаборатории) стационаров, поликлиник и кардиологических диспансеров с целью оптимизации диагностики хронической сердечной недостаточности и раннего выявления поражения органов-мишеней у данной категории пациентов. Кроме того, основные положения диссертационной работы следует использовать в учебном процессе как додипломного, так и последипломного дополнительного образования.

Содержание диссертации, её завершенность.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК, состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 217 страницах машинописного текста, содержит 13 рисунков и 54 таблицы. Список литературы содержит 484 источника, из них 51 работу отечественных авторов и 433 – зарубежных.

Во введении автор с достаточной полнотой изложил все необходимые разделы. Первая глава (обзор литературы) посвящена изложению детерминантов ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности и методам их коррекции. Обзор литературы написан грамотно, в критическом плане, с привлечением большого количества научных источников. Он выявляет значительный интеллект автора, его умение анализировать достаточно сложные и подчас противоречивые данные. Чтение данной главы логично подводит читателя к обоснованию цели и задач предпринятой работы.

Во второй главе с необходимой полнотой представлены применённые исследовательские методики, характеристика обследованных пациентов и используемые в работе методы статистического анализа. В третьей и четвёртой главах изложены особенности ремоделирования органов мишеней у изучаемого контингента больных и его динамика на фоне комплексной терапии с включением ивабрадина. Пятая глава содержит обсуждение результатов работы. Оно представлено весьма содержательно, с привлечением как собственных результатов, так и в сопоставлении с

данными ведущих отечественных и зарубежных учёных. Выводы и практические рекомендации работы сформулированы чётко, содержат конкретные формулировки и в то же время являются весьма ёмкими.

Таким образом, диссертационная работа Суровцевой М.В. является завершённым исследованием, в котором решены все поставленные задачи.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Мнение о научной работе соискателя в целом.

Рецензируемое исследование по замыслу, широте постановки цели и задач, дизайну работы, безусловно, соответствует докторской диссертации. Работа является во многом новаторской, так как поднимает и во многом решает весьма злободневные вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности на фоне стабильной ишемической болезни сердца. Диссертация хорошо оформлена, написана хорошим литературным языком. В процессе выполнения работы автор состоялся как зрелый научный работник, способный формулировать и решать сложные исследовательские задачи. Автореферат диссертации полностью соответствует машинописному тексту работы. Опубликованные по теме диссертации научные статьи в отечественной и зарубежной печати, в том числе 12 работ, включённых в перечень Российских рецензируемых журналов, с достаточной полнотой отражают все основные разделы работы и наиболее значимые результаты.

Принципиальных замечаний по работе нет. Считаю лишь необходимым задать несколько вопросов для лучшего выяснения некоторых положений:

1. На основании каких данных для подтверждения анемии у больных хронической сердечной недостаточностью выбран уровень гемоглобина крови менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин?
2. Выделите возможные механизмы нефропротективного действия ивабрадина и условия развития данного эффекта.

Заключение. Таким образом, диссертация Суровцевой Майи Васильевны на тему «Ремоделирование органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и возможности его коррекции» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненной содержится решение актуальной научной проблемы, связанной с ранней диагностикой поражения внутренних органов и оптимизацией тактики ведения больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, что имеет существенное значение для медицины в целом, и в частности, для кардиологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности

полученных результатов и выводов работа Суровцевой Майи Васильевны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г., № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный кардиолог Управления здравоохранения администрации г. Челябинска, доктор медицинских наук, профессор *Шап* Шапошник Игорь Иосифович

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела кадров и
спецчасти Т.В. КАЗАКОВА

