

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ростовский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор



С.В. Шлык

2019 г.

### ОТЗЫВ

Ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Колеговой Ирины Ивановны «Особенности хронической сердечной недостаточности, состояние органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом II типа и нефропротективные эффекты терапии», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

#### Актуальность темы

Актуальность темы кандидатской диссертации Колеговой Ирины Ивановны на тему «Особенности хронической сердечной недостаточности, состояние органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом II типа и нефропротективные эффекты терапии», не вызывает сомнений и аргументируется следующими положениями.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих проблем современной кардиологии и характеризуется широкой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и требует больших финансовых затрат на лечение и реабилитацию. При ХСН развивается системное поражение органов, при котором не только ремоделирование сердца, но и ренальная дисфункция играет ключевую роль в прогрессировании заболевания и неблагоприятном течении. Выраженность поражения миокарда наравне дисфункцией других органов и систем определяет жизненный прогноз больных. Одним из триггеров ухудшения прогноза при ХСН является поражение почек. По данным K. Damman и соавт. были сделаны выводы о том, что частота встречаемости хронической болезни почек (ХБП) при ХСН может достигать 25% и приводить к увеличению риска смертельных исходов на 67%, повторных госпитализаций - на 30%. Такое течение патологического процесса от ХСН к ХБП было объединено в «кардиоренальный синдром II типа», который в настоящее время является предметом изучения, как кардиологов, так и нефрологического сообщества.

Одним из дискуссионных вопросов остается выбор способа оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных ХСН, которые, с одной стороны, имеют ряд ограничений и погрешностей, с другой стороны, потребность в их разработке



продиктована необходимостью ранней диагностики ренальной дисфункции, как предиктора негативного прогноза. В этом аспекте представляется крайне перспективным определение ренальной дисфункции с использованием не только расчетных методов, основанных на концентрации креатинина крови и экскреции альбумина с мочой, но и по концентрации цистатина С, что изучается в представленной диссертационной работе. Не менее актуальным представляется разработка вопроса в диссертации о поражении канальцевого аппарата почек при ХСН. Имеются данные о том, что канальцевая дисфункция может опережать поражение клубочков у больных с недостаточностью кровообращения.

Отсутствие эффективных методов лечения ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в плане улучшения прогноза может быть аргументировано и недостаточной информацией об особенностях течения такой патологии на фоне коморбидных заболеваний, одним из которых является ХБП. Автор работы показывает, что кардиоренальный синдром II типа ассоциируется не только с поражением сердца и почек, но и артериального русла. Особенностью такой перестройки органов и тканей является активация коллагенообразования. Эти данные ранее представлялись в основном в экспериментальных исследованиях, автор их представил в клиническом исследовании.

Одной из проблем реальной клинической практики у больных ИБС, осложненной ХСН, при наличии ХБП является игнорирование уровня клиренса креатинина для выбора терапии любого из заболеваний, либо отмена необходимых препаратов, обладающих доказанным нефропротективным действием. С другой стороны, у многих больных ХСН со стабильной стенокардией и ХБП высока потребность в комбинированной антиангинальной терапии для улучшения качества жизни, однако их влияние СКФ неизвестно, в частности ранолазина, никорандила.

В последние годы появились работы, в которых препарат триметазидин – частичный ингибитор окисления свободных жирных кислот, предлагается не только как антиангинальное средство, но и как один из препаратов, обеспечивающих улучшение качества жизни и даже прогноз у больных ХСН за счет его способности разрешать «энергетический кризис» в кардиомиоцитах (G.N. Nadkarni et al., 2015). Нефропротективные эффекты триметазидина у больных ХСН и ХБП практически не изучались.

Таким образом, определение методов ранней диагностики поражения почек при недостаточности кровообращения, изучение закономерностей течения ХСН, особенностей ремоделирования сердца и артерий в условиях кардиоренального синдрома II типа, а также поиск новых подходов к лечению данной патологии с учетом оценки нефропротективных свойств является современным и перспективным направлением в кардиологии.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика



Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 115030310059.

### **Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе были определены закономерности течения ХСН у больных ИБС и АГ на фоне ренальной дисфункции, представленной ХБП, которые характеризовались не только более тяжелой клинической картиной недостаточности кровообращения, подтвержденной более высоким уровнем миокардиального стресса, оцененного по концентрации в крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), но и наличием сохраненной ФВ ЛЖ более чем у 71% пациентов, более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (ДД ЛЖ) в сравнении с больными без ренальной дисфункции.

Автором в работе было также показано, что ХСН ишемической этиологии у больных АГ на фоне ХБП отличает и особый вариант ремоделирования сердца. Наряду с сохраненной ФВ ЛЖ, ремоделирование ЛЖ представлено наличием гипертрофии левого желудочка у 72,7% больных с выраженными диастолическими расстройствами.

Инновационным направлением в работе явилось использование новых, современных лабораторных показателей, отражающих наличие ренальной дисфункции, что ярко продемонстрировало более высокий процент выявления ХБП у больных ХСН в сравнении с традиционными методами. Так, по данным расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (СКД-ЕРІ), основанной на сывороточном креатинине, ренальная дисфункция выявлялась только у 40,7%, по данным pСКФ (СКД-ЕРІ), основанной на цистатине С в сыворотке крови, ее частота регистрации возрастала до 52,5%, при оценке показателя молекулы повреждения почек в моче - до 54,9%, по данным UACR>30 мг/г - до 63,6%.

Автор представил в работе интересные данные о том, что концентрация KIM-1, характеризующая состояние тубулоинтерстициального аппарата почек, взаимосвязана не только с наличием ХБП, но и с тяжестью ХСН и ее патогенетическими особенностями, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Одним из патогенетических механизмов формирования ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ и более выраженного структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней у больных ХСН на фоне ИБС, АГ и ХБП автор предполагает трансформацию процессов эндогенного коллагенолиза в межклеточном матриксе сердца, почек, артерий в сторону усиления процессов коллагенообразования на основании увеличения в крови интегрального маркера фиброза тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1).

Изучение эффективности и безопасности триметазидина в лечении больных стабильной стенокардией, осложненной ХСН в сочетании с ХБП, привело к тому, что были найдены дополнительные плеiotропные свойства препарата, которые проявились нефро- и вазопротективными эффектами. Эти данные позволяют рекомендовать препарат триметазидин, как препарат выбора для больных с ИБС и ХБП.



## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений определяются достаточным количеством больных, прошедших всестороннее и комплексное обследование, качественно проведенным анализом полученных результатов, высоким уровнем статистической обработки материала.

В диссертационное исследование Колеговой И.И. было включено 288 больных ИБС и АГ, у 162 из которых была выявлена ХСН II-III функционального класса. ХБП была выявлена у 66 больных ХСН.

В соответствии с поставленными задачами автором были использованы адекватные и современные методы исследования: для диагностики стенокардии ряда больным проводились нагрузочные пробы и суточное мониторирование ЭКГ, для определения наличия и тяжести ХСН была использована не только шкала ШОКС, но и выполнена эхокардиография и определена концентрация в крови Nt-proBNP, для оценки фильтрационной функции почек подсчитывалась не только СКФ по формуле СКD-EPI, основанной на креатинине крови, но и определялись концентрация цистатина С в крови и СКФ, рассчитанная на основе цистатина С, для оценки канальцевых нарушений в моче пациентов оценивался уровень КИМ-1, для оценки структурно-функционального ремоделирования артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография, для оценки состояния коллагенолиза межклеточного матрикса определялся в крови TIMP-1.

Используемые в работе исследования соответствуют современным стандартам высокой воспроизводимости и точности.

Методы статистической обработки, применяемые в исследовании, подтверждают адекватность выводов и практических рекомендаций.

Результаты исследования полностью отражены в автореферате и 5 научных работах, 3 из которых опубликованы в изданиях, включенных в базу цитирования Scopus, и определенных высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Научная значимость полученных авторов результатов представлена в определении закономерностей течения ХСН и ремоделирования органов-мишеней на фоне множественной кардиальной патологии (ИБС, АГ) и ХБП, характеризующихся тяжелым течением, наличием у 71,2 % сохраненной ФВ ЛЖ, выраженной ДД ЛЖ, что логично встраивается, как в новую концепцию развития ХСН с сохраненной систолической функцией, так и подтверждает гипотезу о том, что ХБП у больных ХСН взаимосвязана с ранним и более выраженным ремоделированием органов-мишеней за счет развития фиброза.

С практической точки зрения результаты работы модернизируют диагностику ренальной дисфункции в условиях ХСН, и предлагают для оценки функции почек использовать данные рСКФ (СКD-EPI), основанной не только на креатинине сыворотки крови, но и на цистатине С, а также КИМ-1 в моче и данные UACR.

В целях ранней диагностики и своевременной коррекции поражения органов-мишеней у больных ХСН на фоне ХБП автор рекомендует для оценки функциональной перестройки артерий использовать индекс CAVI1 по данным объемной сфигмоплетизмографии, позволяющий судить об истинной жесткости сосудов



независимо от уровня АД, для оценки структурного ремоделирования межклеточного матрикса органов-мишеней определять концентрацию TIMP-1.

Автор в работе также подтверждает возможность использовать триметазидин у больных ХСН и ХБП, не только в целях получения антиангинального и антиишемического эффекта, но и с целью органопротекции, в том числе коррекции нарушений фильтрационной функции почек и канальцевого аппарата.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно определила основную гипотезу, задачи и дизайн исследования, проанализировала современную литературу по проблеме, провела отбор больных с учетом критериев включения и исключения, в ходе работы оценивала результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, выполнила статистическую обработку и анализ полученных данных, на основании чего были представлены материалы диссертации, сформулированы обоснованные выводы и даны практические рекомендации.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарной части № 9 им. М.А. Тверье», терапевтического отделения № 4 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Пермский краевой госпиталь ветеранов войн». Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре пропедевтики внутренних болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты работы могут быть использованы в клинической практике кардиологических отделений, в условиях амбулаторной практике, в учебном процессе на кафедрах кардиологии и внутренних болезней медицинских ВУЗов.

Принципиальных замечаний к выполненной работе не имеется.

### **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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 кардиология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу в области кардиологии - совершенствование диагностики ХБП, поражения органов мишеней и подхода к выбору препаратов, обеспечивающих нефропротекцию, у больных ХСН в условиях множественной кардиальной патологии. Представленная диссертация полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Колегова И.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.



