

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет имени  
М.В. Ломоносова

– начальник Управления научной  
политики и организации научных  
исследований

д.ф.-м.н., профессор РАН  
А.А. Федянин



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

о научно-практической значимости диссертационной работы Козловой Екатерины Васильевны «Анализ течения хронической сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

**Актуальность темы.** Современная клиническая практика показывает, что у больных хронической сердечной недостаточностью с высокой частотой регистрируются артериальная гипертензия (АГ), как основная причина недостаточности кровообращения, ишемическая болезнь сердца, а среди коморбидной патологии – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая достигает 40%. Такое сочетание коморбидных заболеваний в значительной степени не только способствует прогрессированию каждого из них, приводит к раннему ремоделированию органов-мишеней, но и ухудшает прогноз.

Известно, что у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, реже при ИБС, развивается преимущественно ХСН с сохраненной или промежуточной

фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), тактика лечения, которой до сих пор не определена. Поэтому в ряде международных рекомендаций акцентируется внимание клиницистов на том, что для профилактики развития ХСН или торможения ее прогрессирования выбор терапии должен быть направлен на лечение коморбидных состояний и, прежде всего, АГ. Согласно Европейским рекомендациям по АГ у больных АГ и ХОБЛ со старта рекомендуется фиксированная комбинированная терапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сочетании с антагонистами кальция. Однако при наличии ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ у больных АГ и ХОБЛ до сих пор не решены вопросы о возможности назначения или продолжении приема фиксированной комбинации блокаторов РААС и антагонистов кальция или следует использовать или переводить больных на их свободную комбинацию, не ясна необходимость принципа титрации блокаторов РААС и бета-адреноблокаторов (БАБ), если имеет место АГ, какой следует выбрать блокатор РААС - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА), есть ли различия по эффективности и безопасности внутри класса блокаторов РААС?

Нет данных о том, как будет меняться течение коморбидных состояний (ХОБЛ, хроническая болезнь почек), состояние органов-мишеней у больных ХСН на фоне АГ и ИБС в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии.

Таким образом, выбор наиболее предпочтительной стратегии, структуры и метода антигипертензивной терапии у больных ХСН в условиях множественной коморбидной патологии является актуальной кардиологической задачей, обеспечивающей профилактику как прогрессирования недостаточности кровообращения, так и коморбидных состояний, обладающей органопротективным эффектом.

**Структура и содержание работы.** Диссертация изложена на 132 страницах текста, набранного компьютерным способом, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей описание материалов и методов, третьей и четвертой глав, представляющих результаты собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 244 источников, в их числе 41 отечественного и 203 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 19 таблицами.

Цель исследования сформулирована в соответствии с выдвинутой гипотезой диссертационного исследования и отражает тему работы. Поставленные задачи адекватны заявленной теме и цели исследования. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Протокол №13 от 21.12.2016 г.).

В обзоре литературы автор попыталась показать распространенность не только каждого из изучаемых заболеваний, но и частоту их встречаемости при сочетании, влияние на прогноз, что является ценным аспектом данной главы. Кроме этого, диссертант продемонстрировала по данным литературы, что у больных ХСН и ХОБЛ при оценке изменений сердечно-сосудистой системы обычно исследователями изучается перестройка левого желудочка и определяется наличие эндотелиальной дисфункции артерий, а особенности ремоделирования правых отделов сердца и состояние демпфирующей и проводящей функций артериальной стенки остается без внимания. Автор также обращает внимание в обзоре литературы на то, что течение коморбидных заболеваний может быть взаимосвязано, хотя работ в этом направлении недостаточно: ухудшение течения ХСН ведет за собой прогрессирование ХОБЛ и других сопутствующих заболеваний. И наконец, в обзоре литературы большой раздел посвящен крайне важным проблемам выбора стратегии и структуры антигипертензивной терапии у больных АГ,

которая зависит, как от наличия сердечно-сосудистых заболеваний, так и от наличия ХОБЛ, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, многие из которых до сих пор не решены.

Во второй главе содержится подробная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, и описание методик, используемых в диссертации. Работа отличается тем, что автор обследовал большое количество больных – 181 пациент с ХСН на фоне ИБС и АГ, с использованием значительного количества методов обследования. Кроме общеклинических методов, автор применяла для диагностики ХСН и оценки состояния сердца эхокардиографию с тканевой доплерометрией с определением показателей, отражающих не только структурно-функциональное состояние левых, но правых отделов сердца, измеряла концентрацию в крови N-терминального фрагмента предсердного натрийуретического пептида (Nt-proBNP). Для диагностики и оценки антигипертензивного эффекта автор использовала суточное мониторирование АД (СМАД), для верификации стенокардии и оценки антиишемического эффекта – нагрузочные тесты и/или суточное мониторирование ЭКГ, для подтверждения ХОБЛ и оценки влияния антигипертензивной терапии на функцию внешнего дыхания – спирометрию с пробой. Для определения скоростных и индексированных характеристик в артериальном русле выполнялась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSeraVS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Для оценки состояния коллагенообразования в тканях определялись в крови тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) и белок сурфактанта А. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основанной на сывороточном креатинине (СКФкре). В крови также определялась концентрация цистатина С и рассчитывалась СКФ, основанной на цистатине

С и креатинине (СКФкре+цис). При расчете СКФкре+цис использовались формулы LM-Rev и CAPA.

Диссертационная работа представляет собой клиническое сравнительное открытое рандомизированное исследование. Методом простой рандомизации было выделено 2 группы больных ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с ХОБЛ по 30 человек в зависимости от выбора антигипертензивной терапии, включенной в комплексное лечение пациентов. После отмены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), антагонистов кальция, получаемых до включения в исследование, без отмывочного периода больным первой группы были назначены периндоприл и амлодипин в фиксированной комбинации без титрации дозы ИАПФ с учетом уровня АД, пациентам второй группы назначался эналаприл в свободной комбинации с амлодипином с титрацией дозы ИАПФ каждые 10-14 дней под контролем симптомов переносимости, начиная с 5 мг 2 раза в день и до 10 мг 2 раза в день. Длительность терапии составила 6 месяцев. При недостижении целевого уровня АД через 4-6 недель увеличивали дозу изучаемых препаратов, а при использовании максимальных доз в обеих группах добавляли тиазидоподобный диуретик – индапамид в дозе 1,5 мг в сутки в 1 прием. За 6 месяцев было проведено 7 визитов больных.

Третья глава посвящена оценке динамики течения ХСН и коморбидной патологии в зависимости от стратегии и структуры антигипертензивной терапии. В четвертой главе представлены данные, отражающие изменения структурно-функциональных характеристик сердца и артерий, в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии. В конце каждой главы собственных результатов дано краткое резюме изложенного. Рисунки и таблицы составлены с соблюдением всех требований.

В главе «Обсуждение» автор сравнивает собственные результаты исследования с имеющимися данными. При расхождении или отсутствии

литературных источников по какому-либо выводу автор приводит собственные аргументы корректности полученных результатов.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Автор в работе подтвердил, что при наличии АГ и ХОБЛ у больных ИБС формируется преимущественно ХСН с сохраненной или промежуточной ФВ ЛЖ, эффективность лечения которой зависит от выбора и тактики применения антигипертензивной терапии.

Диссертант впервые показала, что применение принципа титрации дозы ИАПФ, назначаемого в свободной комбинации, при ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ при наличии АГ в отличие от ХСН с низкой ФВ ЛЖ не является предпочтительной стратегией по сравнению с использованием фиксированной комбинации ИАПФ в дозе, соответствующей уровню АД. Титрация дозы ИАПФ способствует замедлению достижения целевого уровня АД, что тормозит улучшение течения, как самой ХСН, так и коморбидных состояний. У больных АГ, ИБС, ХОБЛ при более медленном снижении концентрации Nt-proBNP в крови, как маркера тяжести ХСН, происходит торможение улучшения бронхиальной проходимости, фильтрационной функции почек, регресса структурно-функциональных изменений как левых, так и правых отделов сердца, артериальной стенки, что патогенетически проявляется снижением процессов коллагенолиза в тканях и сохранением риска фиброза.

Важным аспектом работы стало доказательство факта различий в эффективности внутри класса ИАПФ. Применение ИАПФ эналаприла в свободной комбинации с амлодипином в сравнении с периндоприлом в фиксированной комбинации с амлодипином у больных ХСН на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ может проявлять негативные гемодинамические эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, проявляющиеся чрезмерным снижением АД в ночные часы, эпизодами гипотонии,

увеличением вариабельности АД и компенсаторной тахикардией, что дополнительно тормозит благоприятную динамику течения ХСН и коморбидных состояний.

**Значимость полученных результатов для науки и практики.** В ходе проведенного исследования Е.В. Козловой было определено, что для больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и ХОБЛ более эффективной стратегией является применение или продолжение использования фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, которая реализует более быстрый и полный, как антигипертензивный эффект без негативных гемодинамических реакций в сравнении с использованием свободной комбинации эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ, так и благоприятное влияние на течение ХСН и ХОБЛ при равнозначной высокой приверженности к лечению.

Фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина без титрации дозы ИАПФ, как самостоятельно за счет более быстрого наступления антигипертензивного действия, так и вследствие улучшения течения ХСН, обеспечивает в сравнении со свободной комбинацией эналаприла и амлодипина с титрацией дозы ИАПФ более выраженные кардио-, вазо- и нефропротективные эффекты без увеличения частоты побочных реакций.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Предложенный в работе алгоритм стратегии и выбора антигипертензивной терапии у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ на фоне АГ, ИБС и бронхообструктивного синдрома может быть использован в работе кардиологов и терапевтов амбулаторных и стационарных лечебно-профилактических учреждений, а также в учебном процессе медицинских ВУЗов на кафедрах терапевтического профиля, в преподавании кардиологии и внутренних болезней ординаторам и аспирантам.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования Е.В. Козловой внедрены в практику первичного сосудистого отделения, других отделений терапевтического профиля Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Медико-санитарной части №9 им. М.А. Тверье», в отделениях кардиологического профиля и смежных специальностей Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой госпиталь для ветеранов войн». Данные диссертационного исследования внедрены в преподавательский процесс кафедры пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России для аспирантов по программе «Клиническая медицина», ординаторов, обучающихся по программе «кардиология» и «терапия».

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научные положения, выводы и рекомендации по использованию результатов проведенной работы научно обоснованы, достоверны и обеспечены достаточным количеством фактических данных и корректной статистической обработкой.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** В автореферате в полной мере отражено содержание диссертации.

**Личный вклад автора.** Козлова Екатерина Васильевна совместно с научным руководителем выбрала тему исследовательской работы, разработала гипотезу и дизайн исследования. Автор самостоятельно выполнила и представила обзор литературы по проблематике исследования, выбрала соответствующие цели и задачам работы критерии включения и не включения больных в исследование, составила скрининговые карты для каждого больного. Включение пациентов в исследование проводилось лично диссертантом. Автор владеет следующими методиками, которые использовались в исследовании: электрокардиография (ЭКГ), суточный



мониторинг АД (СМАД), холтеровское мониторирование ЭКГ, объемная сфигмоплетизмография. Диссертант их проводила самостоятельно и анализировала результаты. Автор самостоятельно провела статистическую обработку, обобщила материал, сформулировала выводы и практические рекомендации, представила список научных публикаций, изученных в ходе работы над диссертацией. Автор лично написала научные публикации, диссертацию и автореферат.

**Замечания по работе.** При анализе диссертационной работы Е.В. Козловой существенных недостатков, как по научному содержанию, так и по тексту, способных повлиять на оценку качества работы, не обнаружено.

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Е.В. Козловой «Анализ течения хронической сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии» является завершенной научно – квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи в области кардиологии – определение алгоритма стратегии и выбора антигипертензивной терапии у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ в сочетании с АГ, ИБС и ХОБЛ. Диссертационная работа Е.В. Козловой по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объему проведенных исследований, полученным результатам и выводам соответствует требованиям п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв подготовлен заведующей отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», д.м.н. Орловой Яной Артуровной, обсужден и утвержден на совместном заседании отделов возраст-ассоциированных заболеваний и внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» от 29 августа 2019 г. протокол №5 и направляется диссертационный совет 208.067.02 при Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26)

Заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,  
доктор медицинских наук  
(14.01.05 – кардиология)



Я. А. Орлова

05.09.2019

Заместитель директора по научно-образовательной работе  
Медицинского научно-образовательного центра  
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова



Ж.А.Акопян

Адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д.1  
e-mail: [info@rector.msu.ru](mailto:info@rector.msu.ru), тел. +8 (495) 939-10-00



Отзыв ведущего учреждения о научно-практической значимости составлен на диссертацию Козловой Екатерины Васильевны «Анализ течения хронической сердечной недостаточности и бронхообструктивного синдрома у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца в зависимости от стратегии и выбора антигипертензивной терапии», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.