

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н., профессора Агеева Фаиля Таиповича на кандидатскую диссертацию Масалкиной Ольги Владимировны «Особенности структуры и функций органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в сочетании с бронхиальной обструкцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время принимает характер неинфекционной эпидемии, как в России, так и в мировом масштабе, и является широко распространенной патологией в клинической практике. Большие трудности для ее диагностики и выбора лечения создает наличие коморбидной патологии, которая практически всегда сопутствует ХСН.

Высока частота сочетания в популяции, общность факторов риска развития, клинической симптоматики, патогенетических механизмов, неблагоприятный прогноз в отношении сердечно-сосудистых катастроф объединяют ИБС, как наиболее частую причину ХСН, и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) так по данным мета-анализа С.А. Rushton и соавт. в 68 исследованиях, в которые включались амбулаторные больные ХСН, было выявлено 9 наиболее часто встречающихся заболеваний в структуре коморбидной патологии. ХОБЛ, среди этих заболеваний, наряду с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, имела максимальный риск смертельных сердечно-сосудистых исходов и госпитализаций в течение 4 лет. Причем степень тяжести коморбидной патологии напрямую коррелировала с негативным прогнозом у больных ХСН.

Одним из важнейших и актуальных аспектов работы является изучение особенностей формирования ХСН ишемической этиологии у больных АГ в условиях бронхиальной обструкции, которая вносит дополнительный негативный вклад в развитие и прогрессирование недостаточности кровообращения, усугубляя гипоксию тканей, усиливая системное воспаление, увеличивая тяжесть эндотелиальной дисфункции, обеспечивая усиление гиперреактивности тромбоцитов. На сегодняшний день остается открытым вопрос о преобладающем типе дисфункции левого желудочка при формировании ХСН в сочетании с ХОБЛ. Так по данным М.І. Valk и соавт среди больных ХОБЛ в амбулаторной практике ХСН в равной степени встречается как с сохраненной, так и со сниженной фракцией выброса левого желудочка: 27,9 (95%ДИ 19,4-36,4) и 28,6% (95%ДИ 20,0%-37,2%) соответственно. Автор в работе, что очень важно и своевременно, учитывая высокую распространенность коморбидности при ХСН в реальной практике, показывает значение кардиальной (ИБС, АГ) и экстракардиальной патологии (ХОБЛ) для изменений функционального состояния левого желудочка, определяющих особенности течения и выбора

терапии при ХСН. Интересен в этом отношении, и согласуется с темой диссертационного исследования, недавно опубликованный обзор R.J. Mentz и соавт., в котором была представлена структура наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний отдельно для ХСН с сохраненной и для сниженной фракции выброса левого желудочка. Так заболевания легких, прежде всего ХОБЛ, сахарный диабет, анемия и ожирение являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; хроническая болезнь почек и обструктивное апноэ сна встречаются в равной степени, как при ХСН с сохраненной, так и при сниженной фракции выброса левого желудочка.

Не менее актуальным разделом работы является определение особенностей перестройки органов мишеней у больных ХСН, взаимосвязанных с симптомами бронхообструкции. Реализация этой задачи позволит обеспечить адекватный выбор терапии или провести ее коррекцию с целью предотвращения необратимых изменений органов мишеней, и в целом, для улучшения прогноза у больных ХСН и ХОБЛ. Несмотря на многочисленные исследования, характеризующие ремоделирование сердца при ХСН, ИБС, АГ и ХОБЛ, данные в них обычно представлены без взаимосвязи с коморбидной патологией, что снижает их значение для клинической практики. Автор в работе пытается исключить этот недостаток, включая в исследование всех больных с ИБС, АГ и ХСН, и оценивает перестройку, как левых, так и правых отделов сердца в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции, что является отличительной чертой исследования. Более того, такой дизайнерский подход к проведению исследования позволяет автору оценить и вклад самой ХСН ишемической этиологии в развитие прогрессирования легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка, что на современном этапе изучено недостаточно.

Демонстрация в исследовании ранних и точных маркеров изменений фильтрационной функции почек и артериальной стенки у больных ХСН ишемической этиологии и АГ в зависимости от наличия и выраженности бронхиальной обструкции еще один аспект работы, который является актуальным, но крайне недостаточно изучен по данным литературы или представлен односторонне, лишь с позиций, например, только оценки экскреции альбуминурии с мочой или определения косвенных показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию.

Таким образом, изучение особенностей формирования ХСН и перестройки органов мишеней на фоне множественной кардиальной и некардиальной коморбидной патологии является актуальной проблемой кардиологии, которая позволит внести определенный вклад в понимание патогенетических механизмов их развития, совершенствование диагностических методов и лечебных подходов к тактике ведения таких

больных, что, в свою очередь, может улучшить прогноз пациентов и качество их жизни.

Научная новизна.

Представляют большой научный интерес полученные в работе данные о том, что при наличии ХОБЛ у больных ИБС и АГ формируется более чем у 80% больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при наличии более выраженной его диастолической дисфункции и гипертрофии. Результаты исследования аргументированно встраиваются в «новую парадигму» развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, основа которой предложена W.J Paulus и соавт. Предполагается, что развитие ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка индуцируется системным провоспалительным состоянием, пусковым механизмом которого является наличие такой коморбидной патологии, как ожирение, сахарный диабет, ХОБЛ, солечувствительная форма АГ. Системный провоспалительный ответ вызывает воспалительную реакцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла, что приводит к снижению продукции оксида азота, циклического гуанозин монофосфата и активности протеинкиназы G в соответствующих кардиомиоцитах. Низкая активность протеинкиназы G предрасполагает к развитию их гипертрофии и увеличивает напряжение покоя, благодаря гипофосфорилированию.

Более того, автор в работе показала, что одним из патогенетических механизмов формирования ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных ИБС и АГ при наличии ХОБЛ может быть изменение процессов коллагенолиза в межклеточном матриксе в сторону коллагенообразования на основании определения крови интегрального показателя риска фиброза – тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа. Впервые автор на основании корреляционного анализа продемонстрировала, что концентрация в крови сурфактантного белка А может определять не только выраженность провоспалительной реакции организма, как представлено в литературе, но и степень нарушений коллагенолиза в тканях, объясняя это тем, что «зрелый» сурфактантный белок А, являясь членом семейства коллектинов С-типа, состоит из четырёх доменов, один из которых – коллагеноподобный домен, который может играть роль в процессе коллагенообразования.

Отличительной позитивной чертой работы является тот факт, что автор показал формирование при ХСН ишемической этиологии и АГ на фоне ХОБЛ бронхоренальных взаимоотношений: по мере нарастания бронхообструктивного синдрома достоверно снижалась фильтрационная функция почек, оцененная не только по уровню скорости клубочковой фильтрации, но и с помощью раннего и точного маркера – концентрации в крови цистатина С.

Кроме этого, в ходе исследования были найдены важные для науки доказательства того, что бронхиальная обструкция у больных ХСН ишемической этиологии и АГ ассоциируется с увеличением жесткости артериальной стенки, оцененной с помощью индекса CAVI1, изменения которого не зависят от уровня АД и других гемодинамических параметров.

Соответственно, как ренальная дисфункция, так и жесткость артериальной стенки, наряду с интерстициальным фиброзом у больных ИБС и АГ на фоне ХОБЛ, могут вносить негативный вклад в возникновение нарушений диастолы и развитие ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Практическая значимость работы.

Диагностика ХСН, особенно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, на фоне ХОБЛ представляет значительные трудности для клиницистов. Появление кашля или одышки у больных ХОБЛ может быть расценено как обострение заболевания, а не проявления ХСН, и, наоборот, у больных ХСН – как декомпенсация, а не проявление нарастания бронхообструктивного синдрома. Поэтому автор в работе в целях совершенствования диагностики ХСН на фоне ХОБЛ предлагает использовать, как спирометрию, так и эхокардиографию с оценкой не только систолической, но и диастолической функции левого желудочка, а также ряда показателей, отражающих функционально-структурную перестройку сердца, таких как индекс массы миокарда левого желудочка и диастолическая функция правого желудочка, в комбинации с определением в крови концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического пептида. Дополнительным диагностическим критерием ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных ХОБЛ может служить увеличение в крови концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и сурфактанта А.

В целях предотвращения прогрессирования ХСН и ХОБЛ и улучшения прогноза у больных ИБС и АГ автор рекомендует определять состояние органов мишеней (почек, артерий, сердца), изменения которых вносят негативный вклад, ухудшая течение основного и коморбидных состояний, увеличивая риск осложнений. Для оценки фильтрационной функции почек рекомендуется определять не только скорость клубочковой фильтрации, но и концентрацию цистатина С в крови, увеличение которой нередко предшествует снижению скорости клубочковой фильтрации и появлению повышенной экскреции белка с мочой. Для оценки функционального состояния артерий автор предлагает проводить объемную сфигмоплетизмографию с оценкой индекса CAVI1, который является ранним и хорошо воспроизводимым маркером увеличения истинной жесткости артерий.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основным объектом научного поиска автора стало определение закономерностей формирования ХСН и ремоделирование органов мишеней у больных ИБС на фоне АГ и ХОБЛ. Автором проведено комплексное обследование больных с внедрением в исследовательский процесс инновационных лабораторно-инструментальных методик.

Объем наблюдения (241 больной ИБС и АГ, 120 больных ХСН), используемые в работе методы исследования представляются вполне достаточными для решения поставленных задач. Анализ полученных данных проведен корректно с использованием адекватных 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.

Структура и объем диссертации

Диссертация О.В. Масалкиной написана в классическом стиле, и состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 главы результатов собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация представлена на 125 страницах машинописного текста, включает 9 таблиц, 3 рисунка. Список литературы составлен в соответствии с современными правилами библиографии и содержит 325 источников, включающих 228 иностранных авторов.

Во введении диссертации хорошо представлена актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна работы, выделены основные положения, выносимые на защиту, отмечена апробация диссертации и указано внедрение полученных результатов в практику.

Обзор литературы представляет собой хороший анализ большого числа российских и зарубежных работ, посвященных проблеме развития и прогрессирования ХСН, ее диагностическим особенностям в условиях высокой частоты коморбидной патологии, представленной, как заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так и экстракардиальными болезнями. Большой раздел обзора литературы отведен особенностям изменения органов мишеней у больных ИБС, АГ, ХСГ в зависимости от наличия и выраженности бронхиальной обструкции.

В целом, литературный обзор оставляет благоприятное впечатление, написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается.

Во второй главе диссертации дана характеристика исследования, представлен его дизайн, критерии включения и исключения из исследования, характеристика включенных в исследование больных. Подробно описаны методики, используемые при проведении диссертационной работы. В полной мере представлены методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены собственно результаты диссертационного исследования, отражающие закономерности формирования ХСН у больных ИБС, АГ на фоне ХОБЛ. Необходимо отметить, что все полученные данные представлены в виде удобных для прочтения таблиц, что значительно облегчает оценку показателей при сравнении групп.

В четвертой главе автор дает представление об особенностях перестройки сердечно-сосудистой системы и почек у больных ХСН ишемической этиологии и АГ в зависимости от наличия и выраженности бронхиальной обструкции, в основе которой, как предполагает автор, может лежать повышенное коллагенообразование, не только в сердечной мышце, но и в межклеточном матриксе почек и артериальной стенки.

В главе «Обсуждение» автор подтверждает соответствие полученных собственных данных результатам исследований других авторов или объясняет их расхождение.

Из выше указанного следует, что выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования и аргументированно обоснованы.

Автореферат содержит основные положения диссертации, которые были доложены на научно-практических конференциях национального и международного уровня. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Полнота опубликования материалов диссертации.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, среди них 3 публикации в журнале ВАК.

Материалы диссертационной работы были доложены на Всероссийском конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности (Москва, 2012), Европейской конференции по ХСН (Греция, Афины, 2014; Италия, Милан, 2015).

Принципиальных замечаний по работе нет, но в порядке дискуссии возникают некоторые вопросы.

Вопросы:

1. Как Вы считаете, какой тип дисфункции левого желудочка чаще выявлялся бы у больных ХСН на фоне АГ и бронхиальной обструкции, если бы в исследование включались больные ИБС только после перенесенного инфаркта миокарда?
2. Почему между группами больных ХСН ишемической этиологии с ХОБЛ и без бронхиальной обструкции не отмечено различий по частоте встречаемости фибрилляции предсердий, а только отмечена более выраженная желудочковая эктопическая активность?
3. Имеет ли ХОБЛ самостоятельное влияние на развитие и прогрессирование гипертрофии левого желудочка у больных ИБС и АГ, осложненной ХСН?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Масалкиной Ольги Владимировны на тему «Особенности структуры и функций органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в сочетании с бронхиальной обструкцией» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны Козиоловой, решающей актуальную научную задачу кардиологии – модернизация диагностических критериев ХСН и определение ранних маркеров ремоделирования органов мишеней у больных ИБС и АГ в зависимости от наличия и выраженности бронхиальной обструкции. По актуальности, глубине, объёму проведенных исследований, научно-практической значимости работа О.В. Масалкиной полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Руководитель научно-диспансерного
отдела НИИ клинической
кардиологии им.А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России,
д.м.н., профессор

Ф. Т. Агеев

Подпись доктора медицинских наук, профессора Агеева Ф.Т.«заверяю»:

Ученый секретарь
ФГБУ «РКНПК»
Минздрава России,
д.м.н.



А.А. Скворцов

Адрес организации: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15-А, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, тел./факс: 8 (495) 414-66-12, e-mail: ftageev@gmail.com

21 марта 2017 г.