



## ОТЗЫВ

официального оппонента 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 диссертации** Рост распространенности хронической сердечной недостаточности отмечается во всех развитых странах мира, в том числе и в России, и ассоциируется с постарением населения, улучшением диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, ишемической болезни сердца. Несмотря на расширение наших знаний о патогенезе и течении хронической сердечной недостаточности, прогресс методов диагностики и лечения, смертность больных хронической сердечной недостаточностью остается высокой.

Согласно общепризнанной концепции сердечно-сосудистого континуума, прогрессирование хронической сердечной недостаточности, как финального этапа континуума, происходит по общим закономерностям, не зависящим от этиологического фактора, и ключевую роль в этом процессе играет ремоделирование органов-мишеней.

В последние годы накоплены обширные знания о ремоделировании миокарда, формировании кардиоренальных отношений, значимости вентрикуло-артериальных взаимодействий при хронической сердечной недостаточности, однако многие аспекты взаимодействий органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности остаются малоизученными.

Новым перспективным направлением изучения ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности является анализ изменений экстрацеллюлярного матрикса - сложной многокомпонентной структуры, включающей семейство матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, коллагены I и III типа, фибронектин, фибриллин, ламинин, протеогликаны. Исследования последних лет продемонстрировали значение уровней биомаркеров метаболизма коллагена как предикторов структурно-функциональной перестройки миокарда левого желудочка, а также смертности больных хронической сердечной недостаточностью. Состояние системы эндогенного коллагенолиза при формировании кардио-ренальных, вентрикуло-артериальных отношений у больных хронической сердечной недостаточности остается на сегодняшний день малоизученным.

Улучшение прогноза больных хронической сердечной недостаточностью неразрывно связано с предупреждением или замедлением прогрессирования поражения органов-мишеней. В последние годы доказано значимое органопротективное действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину II,  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, признанных базисными препаратами для лечения данной патологии. Однако существующие определенные ограничения их применения у больных хронической сердечной недостаточностью ставят задачу поиска новых лекарственных препаратов, обладающих такими же свойствами. В этом плане перспективным является применение нового препарата - селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла ивабрадина, показавшего улучшение прогноза больных хронической сердечной недостаточностью в крупных рандомизированных исследованиях BEAUTIFUL и SHIFT.

Все вышеизложенное отражает актуальность диссертационной работы Суровцевой Майи Васильевны.

**Обоснованность результатов исследования** Сформулированные соискателем научные положения, выводы и практические рекомендации корректны и адекватны; согласуются с последовательными этапами исследования в соответствии с наименованием избранной темы. Цель и задачи исследования соответствуют состоянию научной проблемы современной кардиологии и позволили автору раскрыть основные положения работы. Выдержанная внутренняя логика работы применима ко всем полученным лично соискателем научным результатам.

**Достоверность результатов диссертации** обосновывается достаточным объемом проспективного, клинического, сравнительного, рандомизированного исследования. В рамках исследования проведено наблюдение за 323 больными ишемической болезнью сердца, из которых 180 - с хронической сердечной недостаточностью, распределенными в подгруппы в зависимости от выраженности структурно-функционального ремоделирования миокарда, наличия почечной дисфункции, анемии, среднесуточной частоты сердечных сокращений.

Дизайн исследования, критерии включения и исключения составлены четко и корректно. В работе применены современные методы статистического анализа, полностью соответствующие поставленным задачам (критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Пирсона, Спирмена, метод множественных сравнений Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони).

**Научная новизна исследования** Автором сформулирована интегральная концепция развития и прогрессирования ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, характеризующаяся негативными вентрикуло-

артериальными, вазо- и кардиоренальными взаимодействиями, усугубляющимися при наличии анемии.

Впервые представлен комплексный подход к оценке жесткости и эластичности артериальной стенки методом сфигмоплетизмографии у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от структурно-функциональной перестройки миокарда, почечной дисфункции, наличия анемии, напряженности миокардиального стресса.

Впервые определены особенности ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состояния экстрацеллюлярного матрикса, оцениваемого по уровням тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и С-концевого телопептида коллагена 1 типа.

В работе впервые проанализировано влияние повышенной среднесуточной частоты сердечных сокращений на выраженность систолической и диастолической дисфункции миокарда, сосудистого ремоделирования, миокардиального стресса.

При включении селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла ивабрадина в комплексную терапию больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии впервые были обнаружены его положительные вазо- и нефропротективные эффекты, сочетающиеся с улучшением систолической и диастолической функции миокарда, подавлением эктопической желудочковой активности, повышением вариабельности ритма сердца, снижением напряженности миокардиального стресса и оптимизацией дисбаланса эндогенного коллагенолиза.

**Научная и практическая значимость исследования** определены проблемой раннего выявления поражения органов-мишеней и оценки эффективности терапии больных хронической сердечной недостаточностью с целью обеспечения регресса ремоделирования органов-мишеней и улучшения выживаемости данных больных.

По результатам работы рекомендовано использование в рутинной клинической практике метода объемной сфигмоплетизмографии для своевременного выявления ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью, а также определение уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа как интегрального маркера и терапевтической мишени структурной перестройки сердца, почек, артерий.

Несомненное практическое значение имеет рекомендация мониторинга среднесуточной частоты сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью, рассматриваемой в качестве фактора прогрессирования ремоделирования органов-мишеней и одного из параметров эффективности терапии данных больных.

Выявленные в работе новые органопротективные эффекты селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла ивабрадина

позволят расширить возможности фармакологической терапии больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в клинической практике.

**Содержание и оформление диссертации** Работа написана в традиционном стиле и 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, 433 - зарубежных.

Таким образом, выполненная работа является объемной, актуальной, многоплановой.

По теме диссертации опубликовано 40 научных статей, в том числе 12 статей в журналах, входящих в список ВАК, получено 3 патента на изобретение.

Результаты исследования, выполненные Суровцевой М.В., имеют существенное научно-практическое значение, так как позволяют детализировать особенности поражения органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, оценить вклад системы эндогенного коллагенолиза и миокардиального стресса в ремоделирование органов-мишеней, проанализировать органопротективные эффекты селективного ингибитора If-каналов клеток синусового узла ивабрадина в комплексной терапии таких больных, что может быть использовано в разработке индивидуальных программ лечения больных хронической сердечной недостаточностью с целью предупреждения или регресса ремоделирования органов-мишеней.

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

1. Почему не получена взаимосвязь между формированием гипертрофии левого желудочка и снижением скорости клубочковой фильтрации у больных хронической сердечной недостаточностью, если предположить, что в основе обоих процессов лежит нарушение процессов коллагенолиза?
2. За счет каких механизмов реализуется эффект ивабрадина в плане подавления патологической желудочковой эктопической активности?

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 кардиологии,

касающейся вопросов диагностики и терапии 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.

Руководитель научно-диспансерного  
Отдела ИКК 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  
ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК»  
Минздрава России, к.м.н.



Т.Ю. Полевая

« 14 » августа 2014 г.