

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бубновой Марины Геннадьевны на диссертацию Акимовой Натальи Сергеевны на тему «Хроническая сердечная недостаточность: клинико-функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

### **Актуальность исследования**

Актуальность диссертационного исследования Акимовой Натальи Сергеевны определяется высокой распространенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) в мире и России, что до настоящего времени остается одной из важнейших проблем современной кардиологии.

ХСН – сложный синдром с комплексом клинических симптомов, развивающихся вследствие нарушения структурно-функциональных нарушений сердца и его функции.

Известно, что в России главными этиологическими причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) с инфарктом миокарда. ХСН также сопровождается многочисленными экстракардиальными расстройствами, включая патологические изменения со стороны периферических сосудов, центральной нервной системы (когнитивных функций) и метаболических процессов. Экстракардиальные нарушения в определенной степени могут ухудшать качество жизни пациента, утяжелять течение болезни, вносить значимый вклад в инвалидизацию и смертность больных ХСН.

В этой связи актуальным представляется изучение взаимодействия некоторых факторов риска атеросклероза (гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии), маркеров атерогенеза (высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), толщины комплекса интимы-меди (ТКИМ)

сонных артерий), а также показателей, указывающими на тяжесть поражения сердца и нарушения его функций (уровней альдостерона и мозгового натрийуретического пептида) с признаками атрофии коры головного мозга, лейкоареоза и другими параметрами, отражающими когнитивные нарушения. Следует отметить, что связь вышеперечисленных параметров с микроморфологическими повреждениями головного мозга у больных ХСН, в том числе ишемического генеза остается малоизученной проблемой.

Дальнейшего изучения требует вопрос динамики различных параметров липидного спектра крови в зависимости от функционального класса больных ХСН и выраженности «биохимических маркеров» этого заболевания. Результаты исследований, изучающие данный аспект, противоречивы. В литературе активно обсуждается наличие при ХСН, в первую очередь, ишемического генеза, так называемого «холестеринового парадокса», когда снижение уровня общего холестерина (ХС) до низких значений (из-за подавления синтеза ХС в печени) у больных ХСН сопряжено с декомпенсацией и ухудшением выживаемости, в противоположность, больным ИБС без ХСН. В тоже время повышенный уровень общего ХС у больных ХСН может рассматриваться как позитивный факт вследствие его протективной роли в инактивации эндотоксина. Это укладывается в существующую эндотоксин-липопротеиновую гипотезу.

Но сегодня имеется немало доказательств, что гиперхолестеринемия сама по себе играет не последнюю роль в развитии и прогрессировании ХСН, оказывая стимулирующее действие на ангиотензиновые рецепторы.

Согласно этому особый интерес вызывает изучение связи полиморфизма генов, участвующих в системе липидного и липопротеидного транспорта крови, со степенью тяжести состояния больных ХСН и выраженности когнитивной дисфункции. К настоящему моменту не получено четкого ответа на вопрос как другие факторы риска атерогенеза (кроме гиперхолестеринемии) участвуют в развитии и прогрессировании ХСН у больных с доказанной ИБС.

В настоящее время активно выполняются работы, решающие вопросы сопряженности развития и прогрессирования атеросклероза в разных сосудистых бассейнах с факторами риска, маркерами и предикторами сердечно-сосудистых осложнений.

В представленном исследовании автором предпринята попытка изучения новой взаимосвязи, касающейся сопряженности степени атеросклеротического поражения сонных артерий и показателей кровотока в них со стадиями ХСН и прогрессированием когнитивного дефицита у больных ИБС. Целенаправленность подобных исследования у больных ХСН ишемического генеза не проводились.

В свете вышеизложенного материала представленная диссертационная работа Акимовой Н.С. является важной и решает актуальные научно-практические задачи.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование характеризуется достаточным объемом клинических наблюдений (исходно было включено 314 пациентов, а после инструментальных и лабораторных тестов осталось 212 пациентов).

Исследование состоит из двух, согласно поставленным задачам. Первая часть работы посвящена решению задач, связанных с изучением взаимосвязей разных факторов риска, маркеров, показателей клинического статуса пациента, когнитивных функций и полиморфизма генов при ХСН ишемического генеза. Вторая часть представлена контролируемые рандомизированными клиническими исследования, оценивающими эффекты агониста дофаминовых рецепторов и горького шоколада в коррекции умеренных когнитивных расстройств состояния у больных ИБС, осложненной ХСН.

Работа достаточно четко спланирована, задачи исследования представлены подробно. Пациенты, вошедшие в исследование, хорошо обследованы посредством современных и информативных диагностических

инструментальных и биохимических методов. В работе применялись общеклиническое обследование, эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга, биохимический и генетический анализы крови.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовали шкалу mini-mental state examination – краткую шкалу оценки психического статуса.

Полученные в ходе работы результаты достоверны и подтверждаются тщательной статистической обработкой данных с использованием современных методов статистического анализа. Это позволило автору в целом обосновать основные положения диссертации, выводы и рекомендации. Выводы и практические рекомендации отвечают поставленным задачам.

#### **Научная новизна исследования и достоверность результатов**

Диссертационная работа и автореферат достаточно полно отражают научную новизну исследования и полученные результаты.

Автором были получены первые данные, продемонстрировавшие у больных ИБС, осложненной ХСН, прямую сопряженность степени атеросклеротических изменений в сонных артериях с биохимическими маркерами тяжести ХСН – повышенными уровнями альдостерона и мозгового натрийуретического пептида. Исследование подтвердило существование при ХСН «холестеринового парадокса», проявляющегося снижением уровней общего ХС и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) по мере утяжеления клинических симптомов ХСН и уменьшения фракции выброса левого желудочка.

У больных ИБС было показано отсутствие каких-либо взаимосвязей клинических, лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих тяжесть ХСН с показателями сосудистого кровотока сонных

артерий, в которых определяются гемодинамически незначимые атеросклеротические бляшки.

У больных с разной стадией ХСН ишемического генеза впервые была установлена взаимосвязь параметров, характеризующих когнитивные функции и морфологические особенности головного мозга, с уровнями в крови ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ХС ЛВП.

Впервые продемонстрировано значение ХСН в качестве фактора развития отрицательных изменений в структурах головного мозга и когнитивной дисфункции у больных ИБС. При этом показано, что прогрессирование тяжести ХСН связано с уменьшением толщины серого вещества теменных, височных и затылочных долей, уменьшением толщины средних ножек мозжечка и увеличением коэффициентов диффузии молекул воды в сером и белом веществе головного мозга.

Выявлено, что ухудшение результатов когнитивных тестов и выраженность атрофических изменений головного мозга в большей степени зависят от функционального класса ХСН, чем от сократительной способности сердца.

Показано, что полиморфизм генов ABCA1, APOC3, PON1, вовлеченных в липидный обмен, не ассоциирован с развитием ХСН у больных европеоидной расы, страдающих ИБС. В тоже время найдена взаимосвязь полиморфизма этих генов ABCA1, APOC3, PON1 с состоянием центральной нервной системы как у практически здоровых молодых лиц, так и у больных ХСН ишемического генеза.

В работе были продемонстрированы положительные эффекты применения агониста дофаминовых рецепторов пирибедила и «функционального пищевого продукта» - горького шоколада в улучшении умеренных когнитивных расстройств, встречающихся у больных ХСН, развившейся на фоне ИБС.

### **Научно-практическая значимость диссертации**

Полученные автором результаты расширяют и дополняют существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ХСН, решают проблему оптимизации лечебно-диагностического подхода к подобным больным.

Результаты работы целесообразно рекомендовать к использованию в практике терапевтических и кардиологических стационаров, поликлиник, в учебном процессе медицинских ВУЗов и для дальнейших научных исследований в этой области.

Результаты диссертации опубликованы в 42 печатных работах, из них 16 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты исследования были представлены автором в виде устных и постерных докладов на Российских конференциях и конгрессах, а также на конгрессах европейского общества кардиологов.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику и в учебный процесс.

### **Содержание работы**

Диссертация Акимовой Н.С. построена по традиционному плану и состоит из 247 страниц компьютерного текста, включает 34 таблицы и 42 рисунка. Работа включает введение, обзор литературы, главу, посвященную описанию материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список, содержащий 93 отечественных источника и 270 - иностранных.

Материал изложен четко, работа написана грамотно, легко читается. Автор аргументирует выявленные закономерности, обобщает их, сравнивает с результатами сходных зарубежных исследований. Во главе «Введение» хорошо раскрывает актуальность выбранной темы и обосновывается ее цель и поставленные задачи. В этой главе также представлены сформулированные

научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования, изложены основные положения диссертации, выносимые на обсуждение.

Глава «Обзор литературы» широко и достаточно полно освещает состояние изучаемой проблемы, описывает актуальные для темы диссертации результаты выполненных исследований, излагая их, в том числе с позиции критического анализа.

Материалы диссертации хорошо проиллюстрированы и полностью документированы. В главе «Материалы и методы» подробно описаны все этапы обследования пациентов. Результаты описаны четко и поэтапно.

В 3 и 4 главах представлены результаты, характеризующие взаимосвязи уровней липидов и липопротеидов крови, вчСРБ, альдостерона, мозгового натрийуретического пептида с проявлениями ХСН, состоянием стенки и кровотока в сонных артериях у больных ИБС. Результаты демонстрируют значимость динамики концентрации альдостерона и вчСРБ у больных с разными стадиями ХСН на фоне распространенного атеросклероза – в коронарных (подтверждает наличие ИБС) и сонных артериях.

Выявлено, что понижение уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП у больных ХСН ишемического генеза ассоциируется с большей выраженностью нарушения когнитивных функций.

В главах 5 и 6 продемонстрировано значение ХСН как фактора, вовлекаемого в развитие изменений головного мозга и когнитивной дисфункции, у больных ИБС. Установлено, что прогрессирование тяжести ХСН связано с уменьшением толщины серого вещества теменных, височных и затылочных долей, уменьшением толщины средних ножек мозжечка и увеличением коэффициентов диффузии молекул воды в сером и белом веществе головного мозга; выявлено, что ухудшение результатов когнитивных тестов и выраженность атрофических изменений головного мозга в большей степени зависят от функционального класса ХСН, чем от величины фракции выброса левого желудочка.

Глава 7 посвящена анализу связей полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с обменом липидов и липопротеидов, с тяжестью ХСН и показателями, характеризующими когнитивную функцию и структурно-морфологическое состояние головного мозга, у больных европеоидной расы.

Результаты, представленные в этом разделе, доказали отсутствие влияния полиморфизма генов ABCA1, APOC3, PON1 на развитие и прогрессирование ХСН у больных европеоидной расы, страдающих ИБС. В тоже время были определены взаимосвязи полиморфизма перечисленных генов с показателями, отражающими состояние центральной нервной системы и у больных с разной стадией ХСН ишемического генеза, и у относительно здоровых молодых лиц.

В главе 8 и 9 представленные результаты выполненных пилотных клинических исследований, установивших положительное влияние пирибедила и горького шоколада на когнитивную функцию больных ХСН ишемического генеза.

В разделе «Заключение» в краткой и аналитической форме представлены и обсуждены полученные в диссертационной работе результаты.

Диссертация выполнена на хорошем методическом уровне с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам и цели. Сделанные диссертантом выводы полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертации полностью отражает все положения и результаты диссертационной работы.

### **Замечания и вопросы по работе**

В ходе работы были получены новые и интересные данные. В тоже время трактовка некоторых результатов работы не всегда совпадает с общепринятой позицией и данными литературы. В этой связи уточнения и обсуждения требуют следующие вопросы:

1. Какие аргументы, позволяют автору утверждать, что концентрация альдостерона при ХСН является «маркером именно атеросклеротического



процесса и более информативна в оценке риска атеросклероза, сосудистых катастроф и других осложнений, чем общепринятые липидные факторы атерогенеза», учитывая тот факт, что в исследование включались больные с доказанной ИБС, большинство из которых получали статины (от 3 мес. до 2,5 лет) на фоне отсутствия или наличия только гемодинамически незначимые стенозов в сонных артериях?

2. Насколько обоснованы практические рекомендации, представленные в работе, что «при принятии решения о коррекции липидных нарушений, необходимо учитывать, что липидные показатели не связаны с атеросклеротическими изменениями артерий шеи у больных ХСН ишемического генеза». Желательно уточнить, почему автор не принимает во внимание общепринятую позицию, что назначение статинов при ХСН именно ишемического генеза имеет дифференцированный подход, зависящий, в первую очередь, от функционального класса ХСН, а не от выраженности атеросклероза в сонных артериях (как пишет автор), тем более, что данное исследование проводилось на больных с доказанной ИБС (коронарным атеросклерозом) и высокими средними уровнями атерогенных липидов и липопротеидов (при любой степени тяжести ХСН).

В целом диссертационная работа оценивается положительно.

### **Заключение**

Диссертационная работа Акимовой Натальи Сергеевны на тему «Хроническая сердечная недостаточность: клинико-функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца», является законченным трудом и имеет научно-практическое значение. Она решает актуальную проблему по оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация «Хроническая сердечная недостаточность: клинико-

функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Руководитель отдела реабилитации  
и вторичной профилактики сочетанной  
патологии ФГБУ «Государственный  
научно-исследовательский центр  
профилактической медицины»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор

М.Г. Бубнова

Подпись д.м.н., профессора Бубновой Марины Геннадьевны «Заверяю»

И.о. Ученого секретаря ФГБУ  
«Государственный научно-исследовательский  
центр профилактической медицины» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации  
к.м.н.



Е.А. Поддубская

02/02/2015

101000, г.Москва, Петроверигский пер., д. 10

Тел.: (495) 790-71-72

e-mail: MBubnova@gnicpm.ru