

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Олейникова Валентина Эливича 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

Работа Акимовой Натальи Сергеевны посвящена хронической сердечной недостаточности - одной из актуальных проблем современной медицины. Автором проведено исследование взаимосвязей между степенью тяжести хронической сердечной недостаточности, факторами риска, генетическими и инструментальными маркерами атеросклероза, нейровизуализационными изменениями головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами, обусловленными, преимущественно, развитием и прогрессированием ХСН у больных ИБС; а также оценке эффективности применения медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции имеющихся когнитивных нарушений. Исследование данной проблемы имеет большое научное и практическое значение, учитывая ее широкую распространенность, а также принимая во внимание недостаточную изученность роли факторов риска атеросклероза (биохимических, инструментальных и генетических) в развитии и прогрессировании ХСН; немногочисленность и противоречивость результатов исследований, посвященных проблеме развития когнитивной дисфункции у больных ХСН, до настоящего времени отсутствия рекомендации по лечению умеренных додементных расстройств у больных с кардиальной патологией.

Перспективным направлением в ранней диагностике и профилактике как ХСН, так и обусловленных ею экстракардиальных нарушений, является изучение генома человека. До настоящего времени не изучали связи полиморфизма участвующих в липидном обмене генов параоксоназы 1 (PON 1), аполипопротеина С3 (АПОС3) и гена АТФ – связывающего кассетного транспортера (ABCA 1) с когнитивными функциями

и морфологическими изменениями головного мозга у больных, страдающих ХСН. Кроме того, не изучены связи данных полиморфных вариантов с тяжестью ХСН.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения данной работы.

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

Основные положения диссертации, выводы и рекомендации основаны на широком материале наблюдений: в соответствии с поставленными задачами, были обследованы 448 пациентов с ХСН ишемического генеза и больных с артериальной гипертонией, но не имеющих ХСН и ИБС, и 50 относительно здоровых лиц.

В работе поставлены актуальные цель и задачи исследования. При выполнении диссертационного исследования применены современные и высокоинформативные инструментальные, лабораторные и генетические методы исследования. Полученные автором данные обработаны с использованием адекватных и современных методов статистического анализа, подтвердивших достоверность полученных диссертантом результатов.

Объем исследований, проведенных диссертантом, вполне достаточен. Выводы отражают высокую научную и практическую значимость результатов работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Научная новизна исследования и достоверность результатов

Автором впервые показано, что у больных ХСН ишемического генеза признаки атеросклероза в сонных артериях ассоциируются с повышением уровня альдостерона и NT-proBNP в крови, но не коррелируют с изменениями показателей липидного спектра. У больных ИБС впервые подтверждено отсутствие связей параметров тяжести ХСН с показателями сосудистого кровотока сонных артерий. Впервые установлены прямые связи концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности в крови с результатами тестов, оценивающих когнитивные функции, и толщиной средних ножек мозжечка; а также концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности с толщиной затылочных долей головного мозга у больных с ХСН ишемического генеза. Продемонстрировано значение ХСН как независимого фактора развития изменений головного мозга и когнитивной дисфункции у больных с ИБС. Показано, что полиморфизм ассоциированных с липидным обменом генов ABCA1, APOC3, PON1 не ассоциирован с развитием ХСН у

больных европеоидной расы, страдающих ИБС, но связан с состоянием центральной нервной системы как у молодых относительно здоровых лиц, так и в группе больных с ХСН ишемического генеза. Подтверждена эффективность использования агониста дофаминовых рецепторов пирибедила и применения горького шоколада для коррекции умеренных когнитивных расстройств, обусловленных хронической сердечной недостаточностью, у больных ишемической болезнью сердца.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая высокий методический и методологический уровень исследования, достаточное количество наблюдений. Тщательно выбранные критерии включения и исключения пациентов исследования позволяют максимально четко прояснить полученные в работе причинно-следственные связи. Автор хорошо аргументирует выявленные закономерности, проводит их критический анализ. Использование адекватных методов статистической обработки данных обосновывают высокую доказательность и обоснованность представленных заключений.

Научно-практическая значимость диссертации

При проведении работы установлено, что в качестве маркеров атеросклероза у больных с ХСН ишемического генеза исследование концентрации альдостерона и СРБ является более информативным по сравнению с определением концентрации компонентов липидного спектра. Выявлено, что параметры, характеризующие тяжесть ХСН, не отражаются на показателях сосудистого кровотока артерий головы и шеи. Показано, что при оценке липидного обмена у больных с ХСН ишемического генеза и принятии решения о его коррекции, необходимо учитывать, что показатели липидного спектра крови у подобных больных не связаны с атеросклеротическими изменениями артерий шеи, а понижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов высокой плотности ассоциируется с большей выраженностью нарушения когнитивных функций. Определена эффективность использования определенных когнитивных тестов, а именно, субтестов Векслера 5 и 7 и корректурной пробы Бурдона, в диагностике умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза. Показано, что функциональный класс ХСН, по сравнению с фракцией выброса левого желудочка, обладает большей диагностической значимостью для определения риска развития атрофии головного мозга и когнитивной дисфункции у больных ХСН ишемического генеза. Установлены

генетические, клинические, лабораторные и инструментальные факторы, при наличии которых у больных ХСН ишемического генеза отмечается особенно высокий риск появления и прогрессирования когнитивных расстройств, что может иметь значение в их своевременной профилактике и лечении. Продемонстрированы посредством пилотных исследований эффективность применения агониста дофаминовых рецепторов пирибедила и горького шоколада для коррекции умеренных когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза, что позволяет рекомендовать проведение крупных многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме.

Полученные автором результаты представляются особенно важными для практической кардиологии, так как, как правило, с подобными экстракардиальными расстройствами у пациентов с ХСН и ИБС первично контактирует именно врач-кардиолог, и практическая значимость работы в немалой степени определяется предложенной оптимизацией лечебно-диагностического подхода к пациентам кардиологического профиля. Результаты работы расширяют и дополняют существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ХСН. Результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к использованию в практике терапевтических, кардиологических стационаров, поликлиник, в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Содержание работы

Диссертация Н.С. Акимовой изложена на 247 страниц компьютерного текста и включает 34 таблицы и 42 рисунка. Структура диссертации традиционна. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 7 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, содержащего 93 отечественных источника и 270 - иностранных.

В литературном обзоре представлены современные данные, касающиеся эпидемиологии и патогенеза ХСН, взаимосвязей факторов риска и маркеров атеросклероза, а также полиморфизма генов, участвующих в липидном обмене, с параметрами, характеризующими тяжесть ХСН, у больных ишемической болезнью сердца. Уделено большое внимание обзору исследований, посвященных изучению

связей между наличием ХСН, когнитивными расстройствами и изменением морфологического состояния головного мозга.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика обследованных больных и здоровых лиц и методов исследования. Полноценно описан дизайн исследования.

3 глава «Взаимосвязи тяжести хронической сердечной недостаточности, факторов риска и маркеров атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца» посвящена результатам собственных исследований. Проанализированы связи клинических, лабораторных и инструментальных характеристик тяжести хронической сердечной недостаточности с факторами риска и маркерами атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. Показано, что при ХСН, обладающей мощными антиметаболическими эффектами, значение «классических» факторов риска атеросклероза может меняться, что необходимо учитывать при обследовании больных с ХСН и ИБС.

В 4 главе «Взаимосвязь факторов риска атеросклероза с состоянием центральной нервной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза» представлены значимые установленные связи между факторами риска атеросклероза, когнитивными функциями и морфологическими изменениями центральной нервной системы.

В главе 5 «Хроническая сердечная недостаточность, умеренные когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга у больных ишемической болезнью сердца» доказано влияние ХСН в развитии когнитивной дисфункции и продемонстрирована опосредованность этого влияния через изменения серого вещества головного мозга – «субстрата» интеллекта.

В главе 6 «Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств при ХСН ишемического генеза» представлено, что, наряду с изменениями коры головного мозга, в формировании когнитивной дисфункции при ХСН принимают участие и изменения белого вещества, появление и степень выраженности которых, в свою очередь, ассоциировано с тяжестью ХСН.

Глава 7 «Анализ связей полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с обменом липидов, с тяжестью хронической сердечной недостаточности и показателями состояния центральной нервной системы у больных европеоидной расы

с ХСН ишемического генеза» посвящена изучению ассоциаций полиморфизма генов, участвующих в липидном обмене, с наличием хронической сердечной недостаточности, степенью ее выраженности, когнитивными функциями и изменениями головного мозга, определяемыми посредством диффузионно-взвешенной ЯМРТ.

В главе 8 и 9 демонстрируются результаты проведенных рандомизированных клинических исследований, показавших эффективность использования пирибедила и горького шоколада для коррекции умеренных когнитивных расстройств у больных ХСН и ИБС.

В разделе «Заключение» в аналитической форме, удобной для восприятия, изложены и обсуждены основные данные по результатам проведенных исследований.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, обоснованно вытекают из полученных автором результатов. Практическая значимость результатов определяется конкретными рекомендациями.

Автореферат полностью отражает положения диссертации, написан логично, хорошо иллюстрированы основные положения работы.

Апробация диссертации и внедрение проведенных исследований в практику

Работа прошла широкую апробацию. Результаты исследований отражены в 42 публикациях (из них 16 статей – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ) и были представлены автором в виде устных и постерных докладов на Российских конференциях и конгрессах. Отдельно стоит отметить, что результаты работы были доложены автором на конгрессах европейского общества кардиологов «Heart failure 2013» и «Heart failure 2014».

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

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертации нет. Имеется некоторое количество опечаток, которые не снижают сугубо положительной оценки работы в целом.

Заключение

Диссертационная работа Акимовой Натальи Сергеевны на тему «Хроническая сердечная недостаточность: клиничко-функциональные взаимосвязи сердечно-

сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема, имеющая важное значение в кардиологии.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация «Хроническая сердечная недостаточность: клиничко-функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» 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.

Заведующий кафедрой терапии
Медицинского института ФГБОУ ВПО
«Пензенский государственный
университет» Минобрнауки России,
доктор медицинских наук, профессор

В.Э. Олейников

440026, г. Пенза, ул. Красная, д.40

Тел.: (8412) 59-18-61

e-mail: v.oleynikof@gmail.com

Подпись д.м.н., профессора В.Э. Олейникова «Заверяю»

Секретарь Ученого совета, к.м.н.



2010212015

О.С.Дорофеева