

О Т З Ы В

официального оппонента

заведующего кафедрой внутренних болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессора, доктора медицинских наук Михина Вадима Петровича на диссертационную работу Мясоедовой Екатерины Игоревны «Ишемическая кардиомиопатия: патогенез, диагностика, прогнозирование развития», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, служащих одной из основных причин смертности, временной и стойкой утраты трудоспособности взрослого населения в развитых странах мира (Бойцов С.А., 2018). Несмотря на совершенствование методов лечения, в настоящее время это заболевание продолжает оставаться одной из важнейших медицинских и социальных проблем XXI века (Нагибина Ю.В., 2017).

Ишемическая кардиомиопатия является одной из самых тяжелых и наименее изученных форм хронической ИБС. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств позволило добиться определенных успехов в лечении ишемической кардиомиопатии в виде временного прекращения или уменьшения выраженности клинических проявлений заболевания (Benjamin E.J., 2018). Однако, у значительного количества больных, несмотря на применение многокомпонентной терапии, наблюдается прогредиентное

нарастание проявлений хронической сердечной недостаточности. В настоящее время хирургические методы лечения стали активно применяться у такой категории больных, хотя их использование возможно далеко не во всех случаях (Шипулин В.М., 2019). Все это определяет высокие финансовые затраты на лечение пациентов с ишемической кардиомиопатией. В этой связи поиск ранних и информативных маркеров ишемической кардиомиопатии, разработка технологий скрининга и диагностики указанной патологии, выбор эффективной фармакотерапии на ранних этапах формирования болезни с целью предотвращения развития и прогрессирования заболевания представляется актуальной проблемой современной терапии.

В экспериментальных работах показано, что важную роль в патогенезе ИБС, наряду с хорошо изученными структурно-функциональными нарушениями в кардиомиоцитах, играют нарушения межклеточного матрикса, ведущее к дисбалансу жестко-эластических характеристик миокарда (Дымова О.Д., 2019), а также процессы нейрогуморальной дисрегуляции сердечной деятельности и сосудистого компонента (Gandi A., 2015; Yanagawa B., 2017). Однако, работы в этом направлении носят единичный и предварительный характер, изменения этих параметров на этапах дебюта и прогрессирования ишемической кардиомиопатии малоизучены, а возможности использования соответствующих маркеров с диагностической и прогностической целями вообще не исследовались.

В этой связи, работа Мясоедовой Екатерины Игоревны «Ишемическая кардиомиопатия: патогенез, диагностика, прогнозирование развития» посвящена решению одной из крупных научных проблем современной терапии – поиску новых и информативных критериев диагностики и верификации ишемической кардиомиопатии у лиц, перенесших инфаркт миокарда, путем интегративного анализа показателей, отражающих процессы регуляции метаболизма коллагена в межклеточном матриксе миокарда, маркеров сердечно-сосудистой дисфункции, параметров левожелудочково-артериального

взаимодействия, показателей хронофизиологической организации пациентов, и представляется актуальной и важной для клинической практики.

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

Обоснованность и объективность, представленных в диссертационной работе результатов, положений и выводов не вызывает сомнений, так как они получены в ходе многопланового клинического, лабораторно-инструментального и психодиагностического обследования достаточного клинического материала и соматически здоровых лиц (группа сравнения). Построение исследования основывалось на корректном, удовлетворяющем современные требования, дизайне. В работе использованы: иммуноферментный анализ для определения уровней маркеров обмена коллагена, N-концевого предшественника натрийуретического пептида типа В и 6-сульфатоксимелатонина, иммунофлюорисцентный анализ уровня проадренomedуллина; расчет показателя объемной фракции интерстициального коллагена в миокарде левого желудочка и параметров левожелудочково-артериального взаимодействия; опросники для исследования качества ночного сна и хронофизиологических стереотипов. Перечень представленных высокоинформативных методов исследования позволил автору получить новую значимую информацию о закономерностях патогенеза ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. Выбранные для обработки полученных результатов статистические методы соответствуют самым строгим современным критериям, предъявляемым к статистическому анализу качественных и количественных данных.

Положения, сформулированные в диссертации Мясоедовой Е.И., представляют собой обоснованные, аргументированные и логично вытекающие из полученных данных результаты собственных исследований, трактовка которых проведена с учетом результатов исследований современных отечественных и зарубежных ученых. Все это позволило автору разработать новые

подходы к прогнозированию развития ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

К основным элементам научной новизны исследования следует отнести то, что патогенез развития ишемической кардиомиопатии автором впервые рассмотрен с позиции изменений происходящих во внеклеточном матриксе миокарда и выявлены особенности нарушения коллагенового обмена.

Диссертант впервые показала важность и диагностическую значимость определения уровня проадреномедуллина у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Особое значение приобрели выявленные связи его уровня с клиническими данными пациентов и показателями левожелудочково-артериального взаимодействия, доказывающие возможность его использования в качестве критерия тяжести клинического состояния пациентов и дисфункции миокарда.

В ходе проведенного исследования впервые установлены особенности нарушения левожелудочково-артериального взаимодействия у пациентов с ишемической кардиомиопатией, определены зависимости этих нарушений от структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца и показателей обмена коллагена. Установлены связи показателей левожелудочково-артериального взаимодействия с уровнями проадреномедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В.

Одним из приоритетных результатов исследования является установление особенностей хронофизиологической организации пациентов с ишемической кардиомиопатией: преобладание индифферентного биоритмологического стереотипа, снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина и нарушение ночного сна.

Впервые определена значимость влияния сопутствующей патологии – хронической обструктивной болезни легких на состояние коллагенового об-

мена, уровни проадренормедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В, показатели левожелудочково-артериального взаимодействия и хронофизиологической организации пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Новизну диссертации составляет и разработанная математическая прогностическая модель расчета индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда.

Значимость результатов, полученных автором в диссертации, для науки и практики

Диссертационная работа Мясоедовой Е.И. выполнена на современном научно-методическом уровне, имеет существенное значение для решения актуальных проблем внутренних болезней.

Научная значимость работы заключается в том, что полученные автором в результате сравнительного анализа данные расширяют существующие представления о патогенезе ишемической кардиомиопатии на основе комплексного изучения показателей обмена коллагена, уровней проадренормедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В, показателей левожелудочково-артериального взаимодействия и хронофизиологической организации пациентов.

В работе обращают на себя внимание результаты оценки исследуемых показателей у больных с ишемической кардиомиопатией на фоне полиморбидной патологии, в частности – хронической обструктивной болезни легких. Автором впервые убедительно доказано, что при наличии хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ишемической кардиомиопатией усугубляется дисбаланс показателей обмена коллагена, определяющих его деградацию; увеличиваются уровни проадренормедуллина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В; повышается индекс левожелудочково-артериального взаимодействия, усиливается выраженность изменений хронофизиологической организации. Кроме этого, ав-

тором впервые установлено, что наличие хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической кардиомиопатией приводит к повышению риска развития выраженного снижения функциональных возможностей пациентов (развитие 4 ФК ХСН), ухудшая их клинический статус.

Полученные данные позволили автору смоделировать оригинальный прогностический алгоритм расчета индивидуального риска развития ишемической кардиомиопатии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Предложенный алгоритм обладает высокой чувствительностью, точностью и специфичностью и может быть легко реализован в реальной клинической практике.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к использованию в практическом здравоохранении в работе амбулаторно-поликлинических и стационарных отделений медицинских клиник, занимающихся лечением больных кардиологического и терапевтического профилей.

Полученные Мясоедовой Е.И. данные также могут быть рекомендованы к использованию в научно-педагогическом процессе медицинских образовательных учреждений высшего и последиplomного образования в качестве обучающего материала на кафедрах терапии и кардиологии.

Личное участие автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования и реализации всех этапов работы, анализе и обобщении данных научной литературы. Автором лично разработан дизайн исследования, проведено формирование исследуемых групп, выбраны специальные лабораторно-инструментальные и психодиагностические методы исследования, использована современная статистическая обработка данных, принятая для примене-

ния в биомедицинских исследованиях. Автором самостоятельно сделаны выводы, сформулированы положения, выносимые на защиту, практические рекомендации, логично вытекающие из материалов диссертационной работы.

Общая характеристика работы, оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Диссертация Мясоедовой Е.И. имеет традиционную структуру. Текст работы изложен на 260 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 95 иностранных источников и 246 российских источников. Материалы исследования хорошо иллюстрированы (1 схема, 15 рисунков, 55 таблиц). В качестве достоинства настоящей работы следует отметить наличие в ней описаний 5 клинических наблюдений, демонстрирующих справедливость сделанных заключений.

В разделе «Введение» кратко обоснован выбор темы исследования, представлены цели и задачи. Формулировка цели исследования полностью отражает содержание и суть работы. Задачи исследования изложены конкретно и соответствуют цели исследования. Убедительно изложена научная новизна исследования. Четко сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор демонстрирует хорошее знание современных научных исследований по избранной тематике. В нем проанализированы актуальные представления об ишемической кардиомиопатии как о нозологической единице; представлены дискуссионные вопросы перестройки внеклеточного матрикса миокарда, изменений нейроэндокринных факторов и особенностей левожелудочково-артериального взаимодействия при сердечно-сосудистой патологии. В конце каждого раздела главы сделано заключение, обосновывающее необходимость выполнения собственных исследований, сформулированных в цели и задачах диссертации.

В главе «Материалы и методы исследования» изложена методика и критерии включения/исключения в исследование, приведена сравнительная характеристика групп исследования. Для решения поставленных задач были сформированы выборки из трех основных групп пациентов с хроническими формами ИБС, в которые вошли 130 пациенток с ишемической кардиомиопатией и 110 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохранённой фракцией выброса левого желудочка. Важно отметить, что автор отдельно выделяет группу из 42 пациентов с ишемической кардиомиопатией и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких.

В диссертации представлен обширный и современный исследовательский инструментарий, включающий иммуноферментный и иммунофлюорисцентный анализы сыворотки крови и мочи, расчет объемной фракции интерстициального коллагена левого желудочка и показателей левожелудочково-артериального взаимодействия, психодиагностические опросники. Статистический анализ включал в себя комплекс методик биостатистики, которые четко позволяют аргументировать значимость различий между выборками и вероятность событий. Для определения значимости предикторов использовался метод логистической регрессии и анализ ROC-кривой. Расчеты выполнены с помощью лицензионных статистических программ.

Глава 3 посвящена изучению и оценке показателей обмена коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. В ней детально представлен анализ зависимостей изменений уровней маркеров обмена коллагена от клинико-anamнестических данных пациентов.

Следующая глава 4 посвящена детальному анализу ассоциаций уровней проадреномедулина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В с клиническими данными пациентов, что позволило установить дифференцированный характер закономерностей их изменений.

В главе 5 приводится характеристика показателей левожелудочково-артериального взаимодействия в исследуемых группах, описываются ассоциации этих показателей с клиническими данными пациентов, показателями обмена коллагена и уровнями проадреномедулина и N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида типа В.

Подробно в главе 6 продемонстрированы результаты исследования особенностей хронофизиологической организации и уровня 6-сульфатоксимелатонина в исследуемых группах. Здесь также приводятся данные о взаимосвязях уровня 6-сульфатоксимелатонина с показателями обмена коллагена и параметрами левожелудочково-артериального взаимодействия в исследуемых группах пациентов.

В главе 7 представлен алгоритм прогнозирования развития ишемической кардиомиопатии у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, описан механизм его разработки. Результаты, приведенные в этой главе, позволили автору выделить прогностические предикторы развития ишемической кардиомиопатии и рекомендовать определять и учитывать их в клинической практике. Представлен математический аппарат реализации предложенного алгоритма, обоснованы чувствительность, специфичность и точность предложенной методики.

В разделе «Заключение» проводится подробное обсуждение полученных результатов, их трактовка и сопоставление с современными данными отечественной и мировой литературы. Представленный в разделе анализ, последовательно и логично обобщает и связывает воедино полученные результаты, а содержание раздела свидетельствует о глубокой квалифицированной проработке автором полученной информации.

Выводы соответствуют поставленным в исследовании задачам, представляются обоснованными и логично вытекают из результатов работы. Практические рекомендации также обоснованы, полностью соответствуют содержанию диссертационного исследования, содержат перечень конкретных предложений.

Диссертация представляет собой законченное исследование, содержащее научную новизну, имеющее конкретное практическое значение и перспективы дальнейшей разработки указанной темы.

Диссертация написана живым литературным языком.

Полнота изложения основных результатов исследования в научной печати, соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Основные положения диссертации представлены в 65 опубликованных работах, включая 32 – в изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Материалы диссертационного исследования были доложены и обсуждены на международных, всероссийских конгрессах и форумах, региональных научно-практических конференциях.

Автореферат диссертации соответствует требованиям оформления, полностью отражает ее содержание и дает глубокое представление о проделанной работе.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. К несущественным недостаткам работы следует отнести имеющиеся отдельные неудачные стилистические обороты и опечатки.

Оценивая диссертационную работу в целом положительно, в плане научной дискуссии, хотелось бы задать автору следующие вопросы.

1. Какие специфические лечебно-профилактические мероприятия следует проводить пациентам, перенесшим инфарктом миокарда с высоким риском развития ишемической кардиомиопатии для профилактики развития указанной патологии ?

2. Каковы преимущества предложенного в работе алгоритма прогнозирования развития ишемической кардиомиопатии перед уже существующими ?

3. Оказывало ли влияние наличие у включенных в исследование больных компенсированного диабета II типа на чувствительность и специфичность предложенного в диссертации алгоритма прогнозирования развития ишемической кардиомиопатии?

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Мясоедовой Екатерины Игоревны «Ишемическая кардиомиопатия: патогенез, диагностика, прогнозирование развития» является законченным научным квалификационным трудом и соответствует специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

В работе на высоком научно-методическом уровне решена важная проблема внутренних болезней – прогнозирования развития и ранней диагностики ишемической кардиомиопатии у больных, перенесших инфаркт миокарда, путем разработки метода комплексной интегрированной оценки биохимических и функциональных параметров сердечно-сосудистой системы, показателей хронофизиологической организации организма, характеризующих ключевые патофизиологические процессы формирования указанной патологии, что позволило конкретизировать прогностические критерии риска, повысить эффективность профилактики и своевременного лечения ишемической кардиомиопатии после перенесенного инфаркта миокарда в условиях коморбидной и полиморбидной патологии.

По актуальности и новизне решенной научной проблемы внутренних болезней, объему исследуемого клинического материала, научно-методическому уровню, научной и практической значимости полученных данных, эффективности реализации результатов исследования, диссертационная работа

Мясоедовой Екатерины Игоревны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

« 04 » марта 2020 г.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой внутренних
болезней № 2 ФГБОУ ВО
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор
14.01.05 –Кардиология

Михин
Вадим Петрович

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Михина Вадима Петровича заверяю:
ученый секретарь ученого совета
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор биологических наук, профессор



Медведева
Ольга Анатольевна

305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 5
телефон: +7(4712)588-137
e-mail: kurskmed@mail.ru