

ОТЗЫВ

**Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Репина Алексея Николаевича на диссертацию Деришевой Дарьи Алек-
сандровны «Сравнительная характеристика ишемической болезни серд-
ца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе мио-
карда левого желудочка», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.05 – кардиология**

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца является одной из главных причин смертности и утраты трудоспособности населения во всем мире. Исследования последних лет показывают, что прогноз ухудшается при сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) с артериальной гипертензией и во многом определяется степенью вовлечения в патологический процесс сердца как основного органа-мишени. Проблема сочетания ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией (АГ) является актуальной с точки зрения взаимного отягощения этих заболеваний.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является мощным самостоятельным фактором риска, который во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, увеличивает вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и смерти. В настоящее время возрастает интерес к изучению маркеров нейрогуморальной активации и содержания натрийуретических пептидов и у больных с кардиоваскулярной патологией. Уровень мозгового натрийуретического пептида особенно его фракции NT-proBNP отражает миокардиальный стресс независимо от причины, давая представление о состоянии сердечно-сосудистой системы в целом. Клиническое использование NT-proBNP как биомаркера в настоящее время расширяется, поскольку специфичность измерения пептида для определения хронической сердечной недостаточности не является строгой. В настоящее время исследователи сходятся во мнении, что важнейшая роль в развитии ГЛЖ и ремоделировании левого желудочка принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой

системе (РААС). Альдостерон является независимым фактором развития и прогрессирования кардиоваскулярных повреждений. Ген альдостеронсинтазы отнесен к генам-кандидатам в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Ряд исследований был предпринят для анализа взаимосвязи нуклеотидного полиморфизма С-344Т гена альдостеронсинтазы со степенью поражения органов мишеней. Однако количество исследований, посвященных роли полиморфизма С-344Т гена альдостеронсинтазы в развитии гипертрофии левого желудочка у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, невелико, и их результаты весьма противоречивы.

В то же время, несмотря на то, что большинство больных с повышенным индексом массы миокарда левого желудочка страдают ИБС и артериальной гипертензией, характер поражения коронарного русла у больных с различной массой миокарда, а также взаимосвязь этих особенностей с генетическими маркерами окончательно не определен и требует дальнейшего изучения.

Выяснение этих вопросов позволит рационализировать дифференцированный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям при гипертрофии левого желудочка у больных ИБС в сочетании с АГ. Таким образом, актуальность исследования Деришевой Д.А. не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Деришевой Д.А. выполнена на достаточном для статистических оценок фактическом материале. В исследование включено 225 больных ИБС в сочетании с АГ. Полученные в ходе работы данные подверглись современным методам статистической обработки.

В диссертации четко представлены цель и задачи исследования. Использовались стандартные подходы к диагностике ИБС, АГ и ГЛЖ. Использовались современные специальные методы исследования. Проводилась комплексная оценка клинической значимости определения уровней NT-proBNP, альдостерона, генетического типирования по полиморфизму С-344Т гена альдостеронсинтазы, а также селективной коронароангиографии.

Математическая обработка и анализ всех результатов осуществлялись методами биостатистики с помощью пакета для статистической обработки данных SPSS 13,0.

Обоснованность диссертационной работы Деришевой Д.А. определяется тем, что структура исследования соответствует поставленным задачам, а полученные результаты корректны в отношении изучаемой выборки.

Автор установила, что больные ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией при гипертрофии левого желудочка имеют более тяжелое течение заболевания: более высокий класс стенокардии напряжения; более высокие уровни офисного артериального давления; выше частота наличия в анамнезе мозгового инсульта и повторного инфаркта миокарда; большую частоту желудочковой эктопической активности сердца, а также большие размеры левого желудочка по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка.

На основании результатов коронароангиографического исследования у больных ИБС в сочетании с АГ и ГЛЖ автором было показано преобладание гемодинамически значимых стенозов и многососудистого поражения коронарного русла по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка.

Было показано, что для больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка по сравнению с больными с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка характерны более высокий (в 1,4 раза) уровень альдостерона и более высокий (в 2,1 раза) уровень NT-proBNP в плазме.

В работе были установлены ассоциации концентрации NT-proBNP с индексом массы тела, показателями артериального давления, длительностью артериальной гипертензии и индексом массы миокарда левого желудочка у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией.

Автором продемонстрировано, что повышенный риск развития ГЛЖ ассоциирован с носительством генотипа *CYP11B2 T/C* и аллели С полиморф-

ного гена альдостеронсинтазы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией.

Новизна научных положений и результаты диссертации не вызывают сомнений.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Диссертация значительно расширяет научные представления о клинической и прогностической значимости определения концентрации мозгового натрийуретического пептида, альдостерона и генетического типирования С-344Т гена альдостеронсинтазы у больных ИБС в сочетании с АГ при ГЛЖ. На основании результатов проведенного исследования получены данные, дополняющие методологический подход к комплексной оценке генетической предрасположенности к развитию гипертрофии левого желудочка. Автором продемонстрирована целесообразность рутинного определения уровня NT-proBNP у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией для оценки степени выраженности гипертрофии левого желудочка.

Оценка выявленных значимых ассоциаций индекса массы миокарда левого желудочка с количеством пораженных коронарных сосудов и степенью их стеноза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка, позволит определить необходимость ранней диагностики состояния коронарного русла и разработать комплекса профилактических мероприятий на ранних этапах развития заболевания.

Полученные в диссертации результаты направлены на улучшение лечебно-диагностических мероприятий в кардиологической и практике.

Общая характеристика работы

Работа написана в традиционном стиле, научным языком, включает введение, три главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа включает 28 таблиц, 12 рисунков. Список используемой литературы состоит из 228 источников: 57 отечественных и 171 зарубежных, 82,9% из которых относятся к последнему десятилетию.

Обзор литературы содержит глубокий детальный анализ роли

артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в контексте единого сердечно-сосудистого континуума, анализ клинической и прогностической значимости гипертрофии левого желудочка сердца у больных ишемической болезнью сердца, значению натрийуретических пептидов и альдостерона у больных ИБС и АГ при формировании гипертрофии левого желудочка сердца, а также информацию, касающуюся роли полиморфизма гена С-344Т альдостеронсинтазы в развитии регуляторных нарушений сердечно-сосудистой системы. Подробно описано формирование гипертрофии ЛЖ на фоне АГ, связь с уровнем артериального давления, ключевая роль РААС и генетических факторов в развитии ремоделирования ЛЖ при АГ и ИБС.

Во второй главе подробно изложены **материалы и методы исследования**. Представлен дизайн исследования и подробная клиническая характеристика больных. Работа проведена на высоком методическом и методологическом уровне, использовалось углубленное клиническое обследование больных, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочное тестирование больных, коронароангиография. Проведено подробное лабораторное биохимическое, генетическое обследование больных. Описание материала и методов исследования не позволяет усомниться в достоверности полученных результатов, использованные биохимические, гормональные, инструментальные методы исследования соответствуют современным требованиям и стандартам. Проведена современная и углубленная статистическая обработка полученных данных с использованием стандартизированных методик, использовался корреляционный и многофакторный анализ.

В третьей главе представлены **результаты собственных исследований**. Автор представляет клинико-anamnestические особенности, данные эхокардиографического исследования, суточного мониторирования ЭКГ, нагрузочного тестирования, особенности биохимических показателей, мозгового натрийуретического пептида и альдостерона у больных ИБС в

сочетании с АГ при различной массе миокарда левого желудочка. Подглава 3.4 посвящена сравнительной оценке распределения больных по частоте генотипов маркера C-344T гена альдостеронсинтазы. Наконец, в подглаве 3.5 дана подробная оценка ангиографического исследования коронарного русла у больных ИБС в сочетании с АГ в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка.

В изложенных на 21 страницах главах обсуждения полученных результатов и заключении отражены основные результаты исследования и дан их подробный анализ в сопоставлении с современными литературными данными. Кратким итогом проведенного исследования являются шесть представленных выводов и три практические рекомендации. Все они вытекают из проведенного исследования, соответствуют цели и поставленным задачам, подтверждены статистическими методами.

Основные результаты, полученные автором, достаточно полно опубликованы в научных печатных изданиях: 15 научных работ, из которых три статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Результаты неоднократно доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, внедрены в практику медицинских учреждений.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Ознакомление с диссертацией позволяет прийти к закономерному заключению о полном соответствии её материалов **паспорту и формуле специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, а именно:** соискатель проводила научный поиск в области проблем, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы человека.

Разделы:

3. Заболевания коронарных артерий сердца.

5. Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония.

11. Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых

заболеваний.

13. Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Замечаний к работе нет, но хотелось бы уточнить два вопроса у автора:

1. У всех пациентов нормальная ФВ при перенесенном инфаркте миокарда в 70-73% случаев. Это случайность или целенаправленный выбор больных с сохраненной ФВ?
2. Какое именно «комплексное клинико-функциональное обследование» Вы рекомендуете выполнять больным ИБС и АГ с гипертрофией ЛЖ в практической рекомендации 1? Следует ли понимать, что рутинно рекомендуется коронарография всем этим больным?

Вопросы являются дискуссионными и не влияют на благоприятное впечатление от оппонируемой работы.

Заключение

Диссертационная работа Деришевой Дарьи Александровны на тему: «Сравнительная характеристика ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией при различной массе миокарда левого желудочка», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология является законченным научно-квалификационным исследованием, которое содержит решение актуальной научно-практической задачи — выявлены клинические, лабораторные и генетические характеристики больных с гипертрофией ЛЖ при сочетании ИБС и АГ, определяющие неблагоприятное течение заболевания, имеющие существенное научно-практическое значение для кардиологии и медицины в целом.

По объему, актуальности, научной новизне, методическому уровню, достоверности полученных результатов и однозначности выводов, научной и практической значимости работа Деришевой Дарьи Александровны соответствует критериям п. 9 «Положения ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней...» (Постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

руководитель отделения реабилитации
больных сердечно-сосудистыми
заболеваниями Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт кардиологии»,

д.м.н., профессор



Алексей Николаевич Репин

Подпись

Репин А.Н.

Учёный секретарь НИИ кардиологии

д.м.н.

Ефимова И.Ю.

« 1 »

д.с.с.с.с.

2014



Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, sv@cardio-tomsk.ru, (3822)-56-12-32.

Официальный оппонент: Репин Алексей Николаевич, профессор, доктор медицинских наук (14.01.05 –кардиология, 14.00.53 – геронтология и гериатрия), руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии» (634012 г. Томск, ул. Киевская д. 111-а, тел. 8-913-823-19-65, ran@cardio-tomsk.ru)