

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**на диссертационную работу Калинкиной Татьяны Владимировны
«Структурно-функциональные нарушения левого желудочка при
гипертонической болезни: патогенез, прогнозирование и возможности
медикаментозной коррекции» на соискание ученой степени доктора
медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни
(медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационного исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются главной причиной смертности во всём мире. Распространенность хронической сердечной недостаточности в настоящее время вызывает необходимость разработки новых методов доклинической диагностики данного состояния. Нарушение диастолического расслабления левого желудочка является предиктором развития симптомной сердечной недостаточности, т.к. постепенно нарастающая степень тяжести диастолической дисфункции уменьшает приток крови в левый желудочек и затрудняет растяжение миофибрилл кардиомиоцитов. Поэтому возникает компенсаторный механизм - умеренная гипертрофия миокарда, а если процесс продолжает развиваться дальше, формируется дилатация левого желудочка с появлением симптомов сердечной недостаточности. У пациентов с гипертонической болезнью этот процесс происходит длительно, постепенно. Зачастую больные не обращают внимание на снижение работоспособности в результате этих процессов. Поэтому это состояние достаточно редко выявляется в начальной стадии, что усложняет подбор своевременной терапии и профилактику тяжелых осложнений у этой категории больных.

Нарушение расслабления миокарда левого желудочка и его гипертрофия служит мощным независимым предиктором заболеваемости и смертности,

способствующим развитию сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда.

Хроническая сердечная недостаточность широко распространена среди больных кардиологического профиля, в связи с этим, тема диссертационной работы Калинкиной Татьяны Владимировны, посвященная изучению структурно-функциональных нарушений левого желудочка при гипертонической болезни, представляется актуальной и своевременной. Такие изменения увеличивают вероятность неблагоприятного исхода не только при гипертонической болезни, но и при других сердечно-сосудистых заболеваниях. Гипертоническая болезнь является одной из причин появления нарушений диастолической функции левого желудочка.

Поэтому ценность данной диссертационной работы не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, их новизна и достоверность

Диссертационное исследование посвящено проблеме раннего выявления структурных и функциональных нарушений в предстadiи сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью.

Цель исследования сформирована конкретно. Для достижения поставленной цели автором выдвинуто 9 задач, которые четко сформулированы и полностью соответствовали дизайну исследования.

Количество пациентов, принимавших участие в исследовании ($n=307$), достаточно для анализа полученных данных. Калинкина Т.В. корректно подошла к формированию клинических групп. Автором были использованы современные методы статистической обработки результатов исследования.

Изучены как ряд генетических, биохимических параметров, маркеров дисфункции эндотелия, фиброза миокарда, так и показатели нарушения глобальной и сегментарной деформации миокарда, а также разработаны способы прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у

больных гипертонической болезнью и её медикаментозной коррекции периндоприлом.

Соискатель корректно использует научные методы для обоснования полученных результатов. Выводы и рекомендации логично вытекают из представленных материалов и отвечают поставленным задачам.

По теме опубликована 21 научная работа, из них 11 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 статьи в журналах из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования Scopus, 1 статья - в международном журнале, 2 свидетельства о регистрации программ для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Проанализированного материала достаточно, чтобы говорить о высокой степени достоверности полученных автором результатов.

Научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения.

Впервые установлено, что у больных гипертонической болезнью изменяются показатели продольной и радиальной деформации миокарда левого желудочка, более выраженные при сочетании гипертонической болезни с нарушением диастолы левого желудочка, что может свидетельствовать о скрытой систолической дисфункции у этой категории больных.

Показано, что дисфункция эндотелия, проявляющаяся снижением содержания нитратов и нитритов, а также увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов, у пациентов с гипертонической болезнью, носителей гетерозиготных полиморфизмов гена синтазы оксида

азота и гена эндотелина, связана с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Впервые, на основании методики расчета объемной фракции интерстициального коллагена, определена группа пациентов с высоким риском развития сердечной недостаточности.

Новыми являются данные, что при развитии диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью носительство *СС* генотипа гена ангиотензина (*T704C*) в 3 раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда, носительство *СС* генотипа гена рецептора 1 типа к ангиотензину-2 (*A1166C*) увеличивает вероятность развития диастолической сердечной недостаточности в 2 раза.

Получены данные, свидетельствующие, что полиморфизм гена ангиотензина (*T704C*) в сочетании с нарушением функции эндотелия, опосредованного однонуклеотидной заменой в гене синтазы оксида азота (*C786T*), приводит к возникновению диастолической дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью.

Новыми являются данные, что у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы левого желудочка, снижены показатели общей вариабельности ритма сердца, в том числе вагусные влияния, усилены симпатические и центральные эрготропные влияния.

Впервые получены данные у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, свидетельствующие о положительном влиянии терапии периндоприла на показатели радиального стрейна в базальном сегменте левого желудочка через 6 месяцев лечения, в медиальном сегменте - через 12 месяцев.

Оценка содержания работы

Работа Калинкиной Татьяны Владимировны характеризуется традиционной академической схемой изложения. Диссертация представлена на 250 страницах машинописного текста, содержит в себе 33 таблицы, 13

рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы со ссылками на 417 источников (из них 177 отечественных и 240 зарубежных).

Введение построено по традиционному типу, в нем обозначена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, описаны новизна, степень разработанности темы, теоретическая и практическая значимость работы. Положения на защиту сформулированы чётко. Описан личный вклад диссертанта.

I глава представляет обзор литературы, который включает анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Автором отражены роль диастолической дисфункции левого желудочка в развитии сердечной недостаточности при гипертонической болезни, взаимосвязь диастолической дисфункции и показателей деформации левого желудочка, влияние нарушения функции эндотелия на развитие диастолической дисфункции левого желудочка, особенности развития сердечной недостаточности при изменении процессов фиброзирования миокарда у больных гипертонической болезнью. Подробно описаны влияния полиморфизмов РААС на течение гипертонической болезни и вклад нарушения вариабельности ритма сердца в развитие осложнений данного заболевания. Данные, изложенные в первой главе, отражают все аспекты проблемы.

II глава посвящена материалам и методам исследования. В ней отражена подробная характеристика клинического исследуемого контингента и методов исследования. В диссертационной работе отражены методы эхокардиографического исследования, суточного мониторирования АД (СМАД) и ЭКГ. Описана методика определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в цельной крови и уровень экспрессии поверхностных маркеров. Представлен метод иммуноферментного анализа для определения концентрации матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора

металлопротеиназ 1 типа, proBNP, альдостерона в сыворотке венозной крови. Отражён метод ПЦР для определения полиморфизма в генах.

Статистическая обработка описана детально, проведена корректно, с использованием современных методов.

В III главе приведены собственные результаты исследования с подробным описанием особенностей фиброзирования миокарда у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, влияние нарушений нитроксидпродуцирующей функции эндотелия на нарушение расслабления левого желудочка. Представлены результаты деформации левого желудочка и генетические аспекты формирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Подробно отражены результаты изучения изменения вариабельности сердечного ритма и параметров деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью с сочетанием с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Раскрыта взаимосвязь нарушений сегментарной сократимости левого желудочка с формированием глобальной диастолической дисфункции миокарда у больных гипертонической болезнью, а также влияние симпатикотонии, эндотелиальной дисфункции и однонуклеотидных полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, функции эндотелия, металлопротеиназ в развитии структурных и функциональных нарушений миокарда левого желудочка. В результате проведенного исследования определена необходимость определения частоты генов-кандидатов генов синтазы оксида азота, ассоциированных с развитием нарушения диастолического расслабления левого желудочка у данной категории пациентов.

При анализе полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показано неблагоприятное влияние определенных генотипов на развитие диастолической дисфункции. Выявлены комбинации неблагоприятных, по развитию нарушения диастолы левого желудочка,

генотипов. Показана необходимость комплексного определения однонуклеотидных полиморфизмов генов обмена ангиотензина и использование их в качестве маркеров-предикторов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

Выделены показатели вариабельности ритма сердца, ассоциированные с нарушением глобальной деформации левого желудочка у больных гипертонической болезнью, осложненной нарушением расслабления левого желудочка.

Разработан метод подсчета объемной фракции интерстициального коллагена, позволяющий выявить фиброзирование миокарда левого желудочка у пациентов, не имеющих симптомы сердечной недостаточности. В ходе исследования создана база данных, на основании которой разработаны и зарегистрированы программы для ЭВМ, позволяющие рассчитать вероятность развития диастолической дисфункции и объемную интерстициального коллагена у больных с гипертонической болезнью.

Установленные предикторы развития диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью позволяют определить группу риска по утяжелению гипертонической болезни, появлению скрытой систолической дисфункции миокарда левого желудочка и развитию симптомной сердечной недостаточности, что позволит формировать программы по кардиореабилитации и проводить профилактику хронической сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Показана необходимость комплексного обследования, включающего изучение вариабельности ритма сердца, эндотелиальной функции, глобальной продольной и радиальной деформации дополнительно к оценке диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Изучено ремоделирование левого желудочка на фоне терапии периндоприлом.

В IV главе автор обобщает и анализирует полученные результаты с данными современной литературы. Калинкина Т.В. формулирует и обосновывает закономерности и взаимосвязи изучаемых процессов.

Выводы логичны, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Оформлены и обоснованы практические рекомендации.

Научная, теоретическая и практическая значимость

Результаты проведённого исследования расширяют представления о структурно-функциональных нарушениях левого желудочка при гипертонической болезни.

Раскрыта взаимосвязь нарушений сегментарной сократимости левого желудочка с формированием глобальной диастолической дисфункции миокарда у больных гипертонической болезнью, а также влияние симпатикотонии, эндотелиальной дисфункции и однонуклеотидных полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, функции эндотелия, металлопротеиназ в развитии структурных и функциональных нарушений миокарда левого желудочка.

В результате проведенного исследования определена необходимость определения частоты генов-кандидатов генов синтазы оксида азота, ассоциированных с развитием нарушения диастолического расслабления левого желудочка у данной категории пациентов.

При анализе полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показано неблагоприятное влияние определенных генотипов на развитие диастолической дисфункции. Показана необходимость комплексного определения однонуклеотидных полиморфизмов генов обмена ангиотензина и использование их в качестве маркеров-предикторов развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных с гипертонической болезнью.

Выделены показатели вариабельности ритма сердца, ассоциированные с нарушением глобальной деформации левого желудочка у больных

гипертонической болезнью, осложненной нарушением расслабления левого желудочка.

Разработан метод подсчета объемной фракции интерстициального коллагена, позволяющий выявить фиброзирование миокарда левого желудочка у пациентов, не имеющих симптомы сердечной недостаточности. В ходе исследования создана база данных, на основании которой разработаны и зарегистрированы программы для ЭВМ, позволяющие рассчитать вероятность развития диастолической дисфункции и объемную интерстициального коллагена у больных с гипертонической болезнью.

Установленные предикторы развития диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью позволяют определить группу риска по утяжелению гипертонической болезни, появлению скрытой систолической дисфункции миокарда левого желудочка и развитию симптомной сердечной недостаточности.

Показана необходимость включения в терапию пациентов с гипертонической болезнью при сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка периндоприла с целью улучшения показателей радиального стрейна.

Замечаний и вопросов принципиального характера к работе нет. Имеются отдельные технические погрешности и стилистические неточности. Однако они не влияют на общую положительную оценку работы. При рецензировании работы возникли непринципиальные вопросы:

1. Вегетативный дисбаланс (угнетение парасимпатического тонуса и усиление симпатических влияний) – это причина или следствие диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью?
2. Согласно клиническим рекомендациям для достижения целевого уровня АД большинству пациентов с артериальной гипертонией уже на

первом шаге рекомендована комбинированная антигипертензивная терапия. В вашем исследовании только 5 пациентов не достигли целевого АД на монотерапии периндоприлом. Как вы можете это объяснить?

Заключение

Диссертация Калинкиной Татьяны Владимировны на тему «Структурно-функциональные нарушения левого желудочка при гипертонической болезни: патогенез, прогнозирование и возможности медикаментозной коррекции» по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. №101), предъявляемым к докторским диссертациям, так как является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, результаты которого обеспечивают решение важной научной проблемы по изучению предикторов клинически бессимптомной сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы и их роли в прогнозировании развития данной патологии, имеющей важное значение для развития специальности «внутренние болезни» и медицины в целом.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 2. (изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследования); п. 3 (совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики

болезней внутренних органов) паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент Царёва Валентина Михайловна

«23» 09 2025г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Царёвой В.М. заверяю:

Учёный секретарь

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент Петров Владимир Сергеевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д.28

Тел: +7 (4812) 55-02-75; E-mail: adm@smolgmu. ru