

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

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

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Татьяны Владимировны Калинкиной посвящена изучению механизмов развития диастолической дисфункции левого желудочка, разработке подходов к прогнозированию и коррекции данного осложнения у больных артериальной гипертонией (АГ). В настоящее время известно, что течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая обнаруживается у 30% больных с любой артериальной гипертонией и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания. Согласно новым рекомендациям по хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2024 года, формирование диастолической дисфункции левого желудочка - ремоделирования сердечной механики, характеризующего повышенное давление наполнения ЛЖ, относится к инструментальным признакам предстadium сердечной недостаточности. У больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, в отличие от больных с систолической недостаточностью, прогноз на протяжении двух последних десятилетий не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания. Несмотря на то, что артериальная гипертония уже давно приобрела характер пандемии, до сих пор нет единой концепции структурно-функциональных особенностей развития диастолической дисфункции левого желудочка. Нарушение расслабления миокарда, являясь наиболее ранним проявлением ремоделирования сердца, может появляться у части больных без гипертрофии левого желудочка.

При этом в настоящее время нет единого понимания процесса развития диастолической дисфункции левого желудочка при гипертонической болезни. В связи с этим, проблема, обозначенная в названии диссертации «Структурно-функциональные нарушения левого желудочка при гипертонической болезни: патогенез, прогнозирование и возможности медикаментозной коррекции» является актуальной и значимой для практического здравоохранения.

В цели исследования обозначен поиск путей решения проблемы раннего выявления предстатии сердечной недостаточности - на основании изучения ряда генетических, биохимических параметров, маркеров дисфункции эндотелия, фиброза миокарда, нарушений глобальной и сегментарной деформации миокарда, разработать способы прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью и её медикаментозной коррекции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и научная новизна

Для достижения цели автором четко сформулированы задачи исследования. Данная работа проводилась в течение 10 лет на базе Дорожной клинической больницы ст. Чита-2, на достаточном материале (более 300 пациентов), в объеме, соответствующем докторской диссертации, с использованием современных диагностических и лечебных технологий. Клинические группы обследуемых пациентов корректно сформированы, в работе использованы корректные методы статистической обработки результатов исследования, в том числе бинарная нелинейная логистическая регрессия и нейросетевой анализ полученных данных для прогнозирования диастолической дисфункции на основании генетических предикторов данного осложнения у больных гипертонической болезнью.

Научные положения и выводы, сформулированные на основании полученных данных, объективны и служат фундаментом для дальнейшего изучения данной проблемы. На основании проведенного исследования показана необходимость изучения как глобального продольного стрейна, так и сегментарного, а также частоты неблагоприятных гетерозиготных полиморфизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, синтазы азота и эндотелина, усугубляющие течение гипертонической болезни в части развития нарушения диастолического расслабления левого желудочка. Эти изменения взаимосвязаны со снижением глобального стрейна левого желудочка.

Впервые автором комплексно изучены не только механизмы фиброзирования миокарда при АГ, но и предложена оценка этого феномена с позиции количественных характеристик и прогнозирования развития диастолической дисфункции миокарда. Разработан метод подсчета объемной фракции коллагена в миокарде, позволяющий у пациентов, не имеющих симптомов сердечной недостаточности, выявить нарастание фиброзирования.

Автором выполнен анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, показано неблагоприятное влияние сочетания полиморфных вариантов ряда генов для развития диастолической дисфункции левого желудочка. При использовании нейросетевого анализа, выявлены комбинации неблагоприятных полиморфизмов, предрасполагающих к развитию нарушения диастолы.

Впервые автор оценил динамику симптомов в группах обследуемых больных и выявил группу риска по ухудшению течения гипертонической болезни и развитию симптомной сердечной недостаточности. Полученные данные позволяют выделить группу для углубленного наблюдения и профилактики ХСН у пациентов с гипертонической болезнью.

Раздел по медикаментозной терапии пациентов с диастолической дисфункцией включает изучение стрейна левого желудочка на фоне лечения

периндоприлом. Автор выявил повышение среднего значения радиального стрейна в базальном сегменте левого желудочка через 6 месяцев лечения периндоприлом, в медиальном сегменте - через 12 месяцев достигло значений, характерных для здоровых лиц. Обоснована возможность применения периндоприла для возможной профилактики скрытой систолической дисфункции у пациентов с АГ.

На основании полученных данных были разработаны и зарегистрированы 2 программы для ЭВМ и сформирована база данных.

Диссертационная работа Татьяны Владимировны Калининской выполнена в традиционном стиле, на высоком методическом уровне, изложена на 250 страницах машинописного текста и состоит из введения, одиннадцати глав, выводов, практических рекомендаций, клинических примеров, списка сокращений и списка литературы. Данные проиллюстрированы 33 таблицами, 13 рисунками. Библиографический указатель включает 417 источника, из них 175 отечественных и 242 зарубежных.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования

Работа имеет высокую научную и практическую значимость, так как полученные автором данные позволяют прогнозировать развитие диастолической дисфункции левого желудочка при АГ, корректировать эти изменения с помощью лекарственной терапии и определять пути профилактики развития сердечной недостаточности у больных с гипертонической болезнью в свете новых клинических рекомендаций. Автором выявлены новые и перспективные звенья патогенеза развития миокардиальной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью, а в практическом аспекте – определены перспективы для медикаментозной профилактики формирования ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

Во введении автор обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Автором четко сформулирована цель работы и конкретизированы вытекающие из нее задачи.

Обзор литературы, отражающий все современные аспекты вопросов патогенеза АГ, затронутых в диссертации, в основном, представлен работами последних 5 лет.

Достоверность представленных в работе данных подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, использованием современных методов статистической обработки полученных результатов. Эта задача достигалась размером выборки больных (307 обследованных лиц), широким спектром представленных методов исследования, включая биохимические, молекулярно-генетические, инструментальные, клинические и статистические. Анализ и обработка результатов проведены с помощью программы Statistica 10.0., а наиболее значимые данные включались в базу нейросетевого анализа, которая и легла в основу обучения конфигурации многослойного персептрона. В этом случае статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 25.0, США.

Оценка содержания работы, ее завершенности в целом

По материалам диссертации опубликовано 21 научная работа, из них из них 11 в рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 4 в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; 1 публикация в иностранном журнале, 4 публикации в сборниках материалов российских и международных конференций. Получено 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о

регистрации базы данных. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Вопросы по работе также не носят принципиального характера и не умаляют достоинств диссертационного исследования:

1. Объясните подробнее термин «скрытая систолическая дисфункция», что вы понимаете по ним? Для чего ее нужно оценивать врачу у пациента с АГ?
2. Установленные протективные эффекты периндоприла в отношении улучшения показателей радиального стрейна при артериальной гипертонии на ваш взгляд являются специфичными для препарата или класс-эффектом всех ингибиторов РААС?
3. В практических рекомендациях вы предлагаете врачам использовать изученные вами инструментальные и молекулярно-генетические параметры, характеризующие патофизиологические аспекты формирования диастолической дисфункции при АГ, а для чего?

Заключение

На основании указанного выше считаю, что диссертация Калинкиной Татьяны Владимировны на тему «Структурно-функциональные нарушения левого желудочка при гипертонической болезни: патогенез, прогнозирование и возможности медикаментозной коррекции» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук 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 действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, результаты которого обеспечивают решение важной научной проблемы современной медицины по выявлению информативных и патогенетически обоснованных инструментальных и молекулярно-генетических маркеров скрытой систолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы, по оценке их роли в прогнозировании развития сердечной недостаточности при данной патологии, а также определяет перспективы для возможной медикаментозной коррекции этих нарушений и профилактики сердечной недостаточности при гипертонической болезни, что имеет важное значение для развития медицинской науки и практики в рамках специальности «внутренние болезни».

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).

Заведующий отделом клинической
кардиологии
Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор

Василий Васильевич Кашталап

Подпись д.м.н., профессора Кашталапа В. В. заверяю:

Ученый секретарь
Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
кандидат медицинских наук

Яна Владимировна Казачек

«29» сентября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства образования и науки Российской Федерации. Адрес: 650002, Кемерово, ул. Бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр.6. Тел: 8 (3842)643153, факс: 8 (3842)643-308. E-mail: v_kash@mail.ru

