

ОТЗЫВ

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

Актуальность проблемы

В настоящее время распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции жителей Российской Федерации увеличилась с 6,1% до 8,2% за двадцать лет наблюдений, что и обуславливает внимание ученых к этой проблеме с целью ее своевременного выявления и профилактики. Есть данные о количестве пациентов, имеющих очевидные симптомы ХСН и близкую к нормальной (более 50%) фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), позволившие сформулировать представления о сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ). В отечественной популяции согласно регистру обращаемости в поликлиники, 78% пациентов с ХСН имеют сохраненную ФВ ЛЖ. Согласно международным и российским рекомендациям, необходимо как можно раньше выявлять предстadium ХСН для своевременной коррекции прогрессирующего дезадаптивного ремоделирования миокарда с последующим развитием симптомной сердечной недостаточности. С каждым годом увеличивается доля пациентов с гипертонической болезнью, являющейся ведущим фенотипом развития предстadium ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ с развитием диастолической дисфункции. Этой проблеме посвящена диссертационная работа Калинкиной Татьяны Владимировны.

В цели исследования обозначены пути решения проблемы раннего выявления предстadium сердечной недостаточности - на основании изучения ряда генетических, биохимических параметров, маркеров дисфункции эндотелия, фиброза миокарда, нарушений глобальной и сегментарной деформации миокарда, с разработкой способов прогнозирования диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью и возможностью её медикаментозной коррекции.

Важность проведения исследований в данной области не вызывает сомнений, так как они необходимы для понимания патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и могут привести к оптимизации терапевтических

подходов. Углубленное изучение взаимосвязи между генетическими факторами, дисфункцией эндотелия и нарушениями гемодинамики у больных с гипертонической болезнью поможет разработать персонализированные стратегии лечения.

Научная новизна диссертационного исследования, полученных результатов

В исследовании, проведенном Калинкиной Татьяной Владимировной, впервые было выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией происходят изменения в показателях продольной и радиальной деформации миокарда левого желудочка. Эти отклонения становятся более выраженными при наличии диастолической дисфункции левого желудочка, что может свидетельствовать о скрытой систолической дисфункции у данной категории пациентов.

Установлено, что у больных с артериальной гипертензией и гетерозиготными полиморфизмами в генах синтазы оксида азота (C786T) и эндотелина (G5665T) отмечается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением концентрации нитратов и нитритов, а также увеличением числа десквамированных эндотелиоцитов. Эти изменения коррелируют с диастолической дисфункцией левого желудочка и сниженным глобальным продольным стрейном миокарда. Впервые была выделена группа пациентов с повышенным риском сердечной недостаточности на основе расчёта объемной фракции интерстициального коллагена.

Также установлено, что наличие СС генотипа гена ангиотензина (T704C) у пациентов с диастолической дисфункцией увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда в три раза, а носительство СС генотипа рецептора ангиотензина-2 типа 1 (A1166C) удваивает риск развития диастолической сердечной недостаточности. Полученные данные демонстрируют, что сочетание полиморфизма гена ангиотензина (T704C) с нарушениями функции эндотелия, вызванными однонуклеотидной заменой в гене синтазы оксида азота (C786T), является причиной диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией.

Новые результаты указывают на снижение общей вариабельности сердечного ритма у пациентов с гипертонической болезнью и диастолической дисфункцией левого желудочка. При этом наблюдается уменьшение вагусного воздействия, усиление симпатической активности и центральных эрготропных влияний. Скрытая систолическая дисфункция миокарда

выявляется особенно отчетливо в группах пациентов с диастолической дисфункцией и связана с изменениями вариабельности сердечного ритма.

Впервые доказано, что терапия периндоприлом положительно влияет на радиальный стрейн левого желудочка: эффект в базальном сегменте становится заметным спустя шесть месяцев лечения, а в медиальном сегменте - через двенадцать месяцев.

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

Для достижения цели четко сформулированы задачи исследования. Клинические группы обследуемых пациентов сформированы достаточно корректно. Достоверность результатов 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 нейронную сеть, которая и легла в основу обучения конфигурации многослойного персептрона.

В работе использована бинарная нелинейная логистическая регрессия полученных данных для прогнозирования фиброза миокарда при наличии диастолической сердечной недостаточности на основании различных предикторов данного осложнения у больных гипертонической болезнью.

В данной работе наглядно показано, что дисфункция эндотелия связана с диастолической дисфункцией левого желудочка. Данные изменения взаимосвязаны со снижением глобального продольного стрейна миокарда левого желудочка у больных с гипертонической болезнью с нарушением диастолы. Автором показано, что при развитии диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью есть статистически значимые варианты однонуклеотидных полиморфизмов РААС и эндотелия, увеличивающие вероятность развития диастолической сердечной недостаточности в 2 раза. Это открывает перспективы разработки ген-модифицирующих методик коррекции ХСН у больных гипертонической болезнью. Также 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. У этих больных наблюдается скрытая систолическая миокардиальная дисфункция, более

выраженная у пациентов с наличием диастолической дисфункции левого желудочка и связанная с изменением вариабельности ритма сердца. Также 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.

Результаты диссертации опубликованы в 18 научных работах, из них из них 13 в рецензируемых научных журналах, входящих в список, определенный Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и журналов, в том числе 4 входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования SCOPUS; 1 публикация в иностранном журнале, 4 публикации в сборниках материалов российских и международных конференций. Также получено 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о регистрации базы данных.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

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.

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

Содержание и оформление диссертационного исследования

Диссертационная работа Т.В. Калинкиной выполнена в традиционном стиле, включает 11 глав, 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.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Выводы, представленные в диссертационном исследовании, логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Настоящее диссертационное исследование обладает значительным потенциалом для внедрения в клиническую практику и образовательные программы медицинских вузов.

Результаты, выводы и практические рекомендации могут быть полезны для практикующих врачей – кардиологов, терапевтов, общей практики. Полученные результаты рекомендуется включить в учебные планы кафедр терапевтического профиля.

Разработанные в ходе исследования и зарегистрированные программы для ЭВМ и база данных представляют существенную ценность для клинической практики, повышая возможности ранней диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Калинкиной Т.В. выполнена, в целом, на достаточно высоком методическом уровне, решает все поставленные задачи и является важной как в теоретическом плане, так и в практическом здравоохранении.

Научные результаты, полученные соискателем 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).

В процессе рецензирования диссертационного исследования Калинкиной Т.В. принципиальных замечаний не отмечено, однако возникли следующие вопросы:

1. В исследование включено 119 пациентов с 2-й стадией артериальной гипертензии. При этом диастолическая дисфункция выявлена у 96 больных, у 67 из которых были ЭХОКГ-признаки гипертрофии левого желудочка. Также в исследование не вошли пациенты со сниженной СКФ и наличием альбуминурии. Какие критерии 2 стадии гипертонической болезни были у пациентов без гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункции?
2. Исключался ли у больных с артериальной гипертензией, особенно у мужчин с ожирением, синдром обструктивного апноэ сна?
3. Уточните уровень сердечно-сосудистого риска у исследуемых пациентов с учетом использования в данном исследовании стратегии монотерапии. Так, согласно рекомендациям по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 ЕОК/ЕОАГ, на основании критериев которых определяли наличие и стадию артериальной гипертензии, начало лечения с монотерапии может быть оправданно у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и высоким сердечно-сосудистым риском, а также у ослабленных пожилых пациентов.
4. Имеются ли данные других исследователей по влиянию других антигипертензивных препаратов, в общем, и ингибиторов АПФ, в частности, на изученные конечные точки глобальной деформации миокарда левого желудочка?
5. Были ли в течение проспективного наблюдения случаи развития ХСН?
6. У большинства пациентов на момент включения в исследование были выявлены модифицированные факторы риска. Изучалось ли влияние изменения образа жизни (отказ от курения, уменьшения потребления соли, снижение массы тела) на конечные точки исследования в процессе проспективного наблюдения?
7. В обсуждении автор указывает на необходимость исследования больным с артериальной гипертензией глобальной продольной деформации левого желудочка, скорости фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки, а также металлопротеиназ 1 и 2 типов в сочетании с тканевым ингибитором 1

типа. В случае выявления ранних нарушений по данным маркерам предлагается коррекция лекарственной терапии с фокусом на эплеренон, иАПФ, сартаны и торасемид. Чем обусловлен выбор из антагонистов минералокортикоидных рецепторов именно эплеренона? В клинических рекомендациях по артериальной гипертензии из данного класса препаратов акцент делается на применении спиронолактона, и то в случае резистентной артериальной гипертензии. Кроме того, спиронолактон также обладает антифибротическим действием. И с какой скоростью клубочковой фильтрации целесообразно применение торасемида у больных с артериальной гипертензией, учитывая результаты вашего исследования и клинические рекомендации?

8. В 5-й практической рекомендации автор предлагает назначение периндоприла у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка при наличии снижения показателей его деформации с целью профилактики ХСН. Применение данного препарата возможно в качестве монотерапии или необходима сразу комбинированная терапия? Если необходима комбинированная терапия, то какая группа препаратов будет предпочтительнее в дополнение к ингибитору АПФ?

Данные вопросы поднимают дискуссионные аспекты, которые не снижают научной ценности и значимости диссертационного исследования, отмеченных ранее.

Заключение

Диссертационная работа 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, является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, результаты которого обеспечивают решение важной научной проблемы изучения предпосылок развития скрытой систолической дисфункции левого желудочка, как предиктора симптомной сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолы, имеющей значение для практической медицины.

Диссертационная работа Калинкиной Татьяны Владимировны полностью 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, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук,
доцент, профессор кафедры патологической
физиологии и клинической патофизиологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Шилов Сергей
Николаевич

Шилов

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, тел. +79139866982;
e-mail: newsib54@gmail.com

30 сентября 2025 г.



Начальник ОК

С. Николаевич

« 30 » 09 2025 г.