

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заведующего кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Шутова Александра Михайловича на диссертационную работу Полуниной Екатерины Андреевны на тему: «Клинико-патогенетические фенотипы хронической сердечной недостаточности и прогнозирование их течения», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

### **Актуальность темы диссертации**

Важнейшей проблемой в клинике внутренних болезней является диагностика и прогнозирование хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы на ранних стадиях с целью своевременного начала превентивной терапии для предотвращения прогрессирования и развития тяжелых осложнений. В полной мере это относится к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время являются самыми частыми причинами развития ХСН в Российской Федерации.

Затраты на лечение ХСН составляют в среднем 1-2% от суммы всех расходов на здравоохранение и постоянно увеличиваются, что связано с ежегодным ростом числа больных ХСН. Крайне актуальна проблема повторных госпитализаций, в том числе и с экономической точки зрения.

Для уменьшения частоты повторных госпитализаций и сокращения продолжительности пребывания в стационарах больных ХСН стратегической целью здравоохранения во всем мире становится превентивная терапия при

сердечно - сосудистых заболеваниях, определяющих развитие ХСН, такая терапия должна быть начата до наступления необратимых изменений сердца, детерминирующих снижение его насосной функции. Очевидно, что пациент-ориентированный подход к ведению больного должен основываться на четких представлениях врача о прогнозируемом течении заболевания.

Представленное для оппонирования диссертационное исследование Полуниной Екатерины Андреевны посвящено определению клинико-патогенетических фенотипов хронической сердечной недостаточности на основании которых будет возможным прогнозировать течение ХСН у конкретного больного, что позволит оптимизировать лечебную тактику и улучшить прогноз ХСН с сохраненной, промежуточной и низкой фракцией выброса. Таким образом, актуальность темы докторской диссертации не вызывает сомнения.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для решения поставленных задач диссидентант выполнила значительный объем исследований, проведя обследование 345 больных ХСН, находившихся на стационарном лечении, и 60 соматически здоровых лиц в качестве контрольной группы. Все больные обследованы на современном уровне для подтверждения диагноза ХСН. Отмечается убедительная документированность материалов и этапная организация исследования. Автором проведена рандомизация больных и сформированы группы пациентов.

Дизайн исследования полностью соответствует поставленной цели и задачам. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием большого арсенала современных необходимых методов исследования. Проведение исследования одобрено этическим комитетом.

Достоверность сделанных автором выводов основана на статистической обработке достаточно большого клинического материала с использованием современных методов статистики.

## **Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций**

К основным элементам научной новизны по данному исследованию следует отнести то, что автором в результате диссертационного исследования получены новые данные об особенностях состояния сосудистого эндотелия на основе комплексного анализа функциональных, биохимических и генетических маркеров вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия у больных ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка. По результатам проведенного анализа впервые выявлены патологические типы микроциркуляции у больных ХСН. Проанализирован уровень натрийуретического пептида типа С и выявлено наличие генетических детерминант (полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Автором изучены и установлены закономерности изменения уровня функциональных и биохимических маркеров баланса коллагена I типа и фиброзообразования (матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор металлопротеиназы, трансформирующий ростовой фактор бета-1, С-терминальный телопептид коллагена I типа, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, объемная фракция интерстициального коллагена) у больных ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка с выявлением связи с показателями ремоделирования миокарда.

Полуниной Е.А. оценено патогенетическое и прогностическое значение маркеров оксидативного стресса (малоновый диальдегид, общая супероксиддисмутаза, продукты глубокого окисления белков) и воспаления (С-реактивный белок, неоптерин, фракталкина) у больных ХСН в зависимости от фракции выброса левого желудочка.

Привлекает внимание глава, где Полунина Е.А. впервые с помощью современных методов обработки статистических данных (кластерный анализ: метод иерархической классификации и метод k-средних и дисперсионный анализ) выделила патогенетические фенотипы ХСН на основе анализа изучаемых показателей.

Основным резюмирующим моментом диссертации являются создание автором алгоритма прогнозирования прогрессирования ХСН у больных с выделенными фенотипами, которые обладают высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, что имеет важное клинико-диагностическое и прогностическое значение.

На основании полученных данных с высокой степенью достоверности научно обоснованы сформулированные автором в работе научные положения, выводы и практические рекомендации. Все вышеизложенное также убедительно свидетельствует о высокой научной значимости работы.

Диссертация соответствует указанной специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

### **Научно-практическая значимость диссертации**

Диссертация Полуниной Е.А. имеет очевидную практическую ценность. Выделены и рекомендованы для клинической практики патогенетические фенотипы ХСН на основе результатов комплексного анализа клинико-инструментальных данных, таких как гендерно-анамнестические и клинические, показатели состояния сосудистого эндотелия, маркеры оксидативного стресса, воспаления, баланса коллагена I типа, фиброзообразования, объемная фракция интерстициального коллагена, показатели эхокардиоскопии.

Анализ прогностической значимости перечисленных патогенетических показателей у пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка расширяет представления о механизмах развития и прогрессирования ХСН и создает дополнительные возможности для разработки профилактических мер, ранних лечебных мероприятий и для выбора тактики лечения.

Автором для внедрения в клиническую практику предложены алгоритмы прогнозирования прогрессирования ХСН у больных выделенных фенотипов.

Результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к использованию в практике терапевтических, кардиологических стационаров, поликлиник, в учебном процессе медицинских вузов.

Результаты исследований отражены в 49 научных работах, 33 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

Результаты исследования были представлены автором на российских и международных конференциях и внедрены в клиническую практику лечебных учреждений и в учебный процесс Астраханского государственного медицинского университета.

**Связь темы диссертационного исследования с планами  
соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7).

**Объем и структура работы**

Диссертационная работа Е.А. Полуниной изложена на 338 страницах машинописного текста, выполнена в традиционном стиле. Текст диссертации иллюстрирован 103 таблицами, 26 рисунками и 1 клиническим примером. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики групп наблюдения, методов исследования, 7-и глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического списка, который содержит 206 отечественных и 143 зарубежных источников. Во введении автором обосновывается актуальность темы, рассматриваются степень ее разработанности, формулируются цель и задачи исследования, его методология; излагаются научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов, положения, выносимые на защиту.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и  
выводам диссертации**

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации, он написан логично, хорошо воспринимаемым научным языком,

основные положения иллюстрированы таблицами и рисунками и позволяет составить полное представление о работе.

## **Замечания**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Полуниной Екатерины Андреевны нет.

Следует отметить наличие нескольких опечаток в тексте работы и автореферате, которые не имеют принципиального значения и не умаляют хорошего впечатления от работы.

При анализе диссертации возник ряд вопросов:

1. Вы обследовали стационарных больных, т.е. речь идет об острой декомпенсации ХСН. Будут ли полученные данные применимы для амбулаторных больных со «стабильным» течением ХСН?

2. В литературе имеются работы, посвященные прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности, основанные на фракции выброса и параметрах диастолической функции. На каком этапе сердечно-сосудистого континуума Вы считаете оптимальным определение, предложенных Вами, фенотипов ХСН?

3. В Вашем исследовании был впервые проанализирован уровень натрийуретического пептида типа С при хронической сердечной недостаточности. Натрийуретический пептид типа С в большей степени относится к маркерам вазорегулирующей функции эндотелия или воспаления. Почему Вами был выбран этот маркер?

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

Диссертационная работа Полуниной Екатерины Андреевны «Клинико-патогенетические фенотипы хронической сердечной недостаточности и прогнозирование их течения» является завершенным научно-квалификационным трудом, выполненным на высоком уровне, и содержит новое решение важной

научной проблемы прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности, основываясь на клинико-патогенетических фенотипах заболевания.

По актуальности, объему клинического материала, методическому уровню, научной и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор – Полунина Екатерина Андреевна – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

### **Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
«Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,  
432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42  
8 (8422) 55-27-08, e-mail: amshu@mail.ru,  
доктор медицинских наук, профессор

14.01.04 – Внутренние болезни

26.08.2019

Шутов Александр Михайлович

