

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гендлина Геннадия Ефимовича
на диссертационную работу Гаврюшиной Светланы Валерьевны
на тему «Влияние терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5 силденафилом на
функциональный статус, диастолическую функцию сердца и давление
в легочной артерии у больных с диастолической сердечной недостаточностью и
реактивной легочной гипертонией», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология»

Актуальность темы диссертационной работы

Диастолическая сердечная недостаточность (ДСН) — это тяжелое заболевание с неблагоприятным прогнозом. На сегодняшний день ни один из классов лекарственных препаратов, эффективных при систолической сердечной недостаточности, не доказал свою состоятельность при ДСН, и во всем мире по-прежнему продолжается активный поиск средств лечения данного заболевания.

Примерно в трети случаев ДСН осложняется развитием легочной гипертонии (ЛГ), в основе которой лежит формирование реактивного легочного компонента за счет повышение тонуса и спазма легочных артериол, а также структурной перестройки сосудов легких. Реактивная ЛГ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у этих больных.

Для того чтобы снизить давления в легочной артерии, следует, прежде всего, устранить реактивный компонент, что позволит улучшить клиническое состояние и функциональные показатели пациентов. Теоретически это возможно сделать с помощью легочных артериоларных вазодилататоров: аналогов простаглицлина, блокаторов эндотелиновых рецепторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5). Однако у больных с ДСН и реактивной ЛГ изолированное устранение реактивного легочного компонента без параллельного снижения давления в левом предсердии опасно, т.к. грозит увеличением притока крови к левым камерам сердца и еще большему повышению давления в венозном легочном русле. Поэтому лечение реактивной ЛГ должно предусматривать воздействие не только на структурно-функциональные изменения легочных сосудов, но и на нарушенную диастолическую функцию левого желудочка.

На сегодняшний день одним из многообещающих классов лекарственных препаратов, способным решить обе выше поставленные задачи является ИФДЭ-5 силденафил.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнения. Дизайн исследования спланирован правильно, отобрано достаточное число наблюдений ($n = 50$), использованы современные инструментальные и лабораторные методы исследования. Проведена корректная статистическая обработка результатов.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и корректны, соответствуют прославленной цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов исследования.

Научная новизна полученных результатов

В ходе исследования на основании сопоставления клинических и гемодинамических признаков больных с ДСН и ЛГ автором были определены основные предикторы реактивной ЛГ. К ним относятся индекс максимального объема правого предсердия и систолическое давление в легочной артерии.

Отмечено, что «включение» реактивного легочного компонента ассоциируется с утяжелением клинического состояния больных, увеличением нагрузки на правые отделы сердца (механизм посленагрузочного разобщения) с развитием систолической и диастолической дисфункции правого желудочка. Это приводит к прогрессированию течения сердечной недостаточности и ухудшению прогноза пациентов.

Впервые в рамках проспективного клинического исследования проведена оценка безопасности и эффективности терапии ИФДЭ-5 силденафилом у больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Так длительное применение ИФДЭ-5 силденафила у больных с ДСН и реактивной ЛГ оказалось абсолютно безопасным, а наблюдаемые побочные эффекты носили временный характер, были преходящими, дозозависимыми и не потребовали дополнительных вмешательств или коррекции проводимой терапии.

Терапия силденафилом у вышеуказанной категории пациентов в дозе 75 мг/сут привела к быстрому (уже в течение первых 3 месяцев) снижению легочного сосудистого сопротивления, что как следствие сопровождалось улучшением клинического состояния больных, снижением давления в легочной артерии, улучшением систолической функции правого желудочка и расслабления обоих желудочков. Более длительный же прием силденафила (в течение еще 3 месяцев) и в большей дозе (150 мг/сут) позволил добиться больше-

го снижения давления наполнения обоих желудочков и реверсии гипертрофии левого желудочка.

Научно-практическая значимость проведенной работы

Полученные автором результаты имеют большую научно-практическую значимость. Проведенный статистический анализ позволил выявить те предикторы, которые с наибольшей диагностической точностью указывают на наличие у пациента с ДСН и ЛГ именно реактивной формы ЛГ. К ним относятся: объем правого предсердия и систолическое давление в легочной артерии. И если индекс максимального объема правого предсердия > 39 мл/м², а систолическое давление в легочной артерии > 48 мм рт.ст., то это с высокой долей чувствительности и специфичности указывает на наличие у больного реактивной ЛГ.

На основании результатов работы автором разработан алгоритм диагностики и лечения больных с ДСН и реактивной ЛГ. Пациентам с ДСН и ЛГ требуется определение ее типа (пассивная или реактивная). При выявлении реактивной ЛГ (систолическое давление в легочной артерии > 40 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление > 3 ед. Вуда и/или транслегочный градиент давления > 15 мм рт. ст.) больному показан прием ИФДЭ-5 силденафила. При этом оптимальной является терапия в большей дозе (150 мг/сут) и дольше по времени (не менее 6 мес.), что позволяет не только снизить давление в легочной артерии и улучшить сократительную функцию правого желудочка, но и добиться улучшения диастолической функции обоих желудочков и реверсии гипертрофии миокарда левого желудочка.

Оценка содержания работы

Название диссертационной работы Гаврюшиной Светланы Валерьевны соответствует поставленной цели и ее содержанию. Диссертация построена по традиционной схеме и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 219 источников и три приложения. Материалы исследования изложены на 140 страницах машинописного текста, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Содержание и структура рукописи соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Достоинством диссертации является систематизированный обзор литературы, который в полной мере раскрывает современный взгляд на ДСН и реактивную ЛГ, их патогенетические особенности и возможности медикаментозного лечения. Во второй главе подробно описан дизайн исследования и методики инструментального и лабораторного обследо-

вания. Грамотно сформулированы критерия включения/невключения. Подробно представлена клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование. Набор методик и изучаемых параметров является адекватным для решения поставленных задач. Имеется полное описание статистических методов. Результаты работы изложены полно, тщательно проанализированы и обобщены в виде резюме к каждой из глав. Обсуждение результатов исследования представлено очень подробно и хорошо аргументировано, приводится аналитическое сравнение с результатами других исследований по анализируемой тематике. Приведенные данные обосновывают сделанные выводы и практические рекомендации, которые являются четко сформулированными и логически вытекающими из содержания работы. Список используемой литературы показывает глубину проработки материала по теме работы.

Основные результаты диссертации опубликованы в 7 научных работах, в том числе 3 статьях журналов из перечня ВАК.

Содержание автореферата и опубликованных работ полностью соответствует содержанию диссертации, в нем в полной мере отражены основные положения работы.

Замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются стилистические погрешности и неточности, которые не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенной автором работы.

Заключение

Диссертационная работа Гаврюшиной Светланы Валерьевны на тему: «Влияние терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5 силденафилом на функциональный статус, диастолическую функцию сердца и давление в легочной артерии у больных с диастолической сердечной недостаточностью и реактивной легочной гипертонией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, решающей важную для практического здравоохранения задачу диагностики, эффективного и безопасного лечения больных с ДСН и реактивной ЛГ.

Диссертация Гаврюшиной Светланы Валерьевны по своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности представленных результатов, полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: п.9 «Положения о присуждении ученых степе-

ней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент,
профессор кафедры госпитальной терапии №2
лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор


Гендлин Геннадий Ефимович

Рабочий адрес: 127015, г. Москва, ул. Писцовая д. 10.

Тел.: 8 (903) 116-00-61

E-mail: rgmugt2@mail.ru

Подпись д.м.н. профессора Гендлина Г.Е. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

д.м.н.




Милушкина Ольга Юрьевна

« 01 » ноября 2016 г.

В диссертационный совет Д 208.016.01

на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Гаврюшиной Светланы Валерьевны на тему: «Влияние терапии ингибитором фосфодиэстеразы-5 силденафилом на функциональный статус, диастолическую функцию сердца и давление в легочной артерии у больных с диастолической сердечной недостаточностью и реактивной легочной гипертонией» по специальности 14.01.05 – кардиология, мед.науки

ФИО, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента	Занимаемая должность в организации	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Гендлин Геннадий Ефимович 1947 г.р. Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, мед.науки, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. 127015, г. Москва, ул. Писцовая д. 10. Тел.:8 (903) 116-00-61 E-mail: rgmugt2@mail.ru	Профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета	1. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Изменение функции левого желудочка сердца у больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков. Российский кардиологический журнал. 2016. № 1 (129). С. 41-46. 2. Мелехов А.В., Емелина Е.И., Андреева О.Ю., Гендлин Г.Е., Соколовская Л.В. Влияние образовательно-терапевтических программ на эффективность лечения артериальной гипертензии на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Российский медицинский журнал. 2016. Т. 22. № 4. С. 207-212. 3. Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е. Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? Атмосфера. Новости кардиологии. 2013. № 4. С. 21-24.

			<p>4. Эттингер О.А., Ускова О.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекции. <i>Consilium Medicum</i>. 2013. Т. 10. № 5. С. 121.</p> <p>5. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Взаимосвязь хронической болезни почек со структурными изменениями и систоло-диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью. <i>Нефрология и диализ</i>. 2013. Т. 15. № 4. С. 337-338.</p> <p>6. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Актуальные проблемы фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. <i>Атмосфера. Новости кардиологии</i>. 2012. № 1. С. 25-28.</p> <p>7. Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Применение мозгового натрийуретического пептида для диагностики хронической сердечной недостаточности. <i>Российский медицинский журнал</i>. 2012. № 1. С. 6-11.</p>
--	--	--	--

Официальный оппонент

Гендлин Геннадий Ефимович

Подпись д.м.н. профессора Гендлина Г.Е. заверяю:
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ
 им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
 д.м.н.



Милушкина Ольга Юрьевна

«09» сентября 2016 г.