

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Приваловой Елены Витальевны 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

Одним из частых осложнений диастолической сердечной недостаточности (ДСН) является вторичная легочная гипертония (ЛГ), развитие которой связано с длительно существующей выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка и, как следствие, высоким давлением в левом предсердии.

Примерно у трети таких больных рост давления в легочной артерии идет диспропорционально повышению давления в левом предсердии, что может указывать на возникновение функциональных (спазм легочных артериол) и органических изменений в сосудах легких, то есть формирование реактивной ЛГ. Механизм «включения» реактивного компонента ЛГ до конца не ясен, но его присоединение приводит к замыканию нескольких «порочных кругов», ускорению прогрессирования сердечной недостаточности и ухудшению прогноза жизни пациентов.

У таких больных снижение давления в легочной артерии, в первую очередь за счет воздействия на структурно-функциональные изменения в легочных сосудах, позволит добиться клинического улучшения, восстановления нарушенной систолической и диастолической функции правого желудочка.

Однако изолированное устранение реактивного компонента у больных с ДСН и реактивной ЛГ с помощью «классических» легочных артериолярных вазодилататоров без сопутствующего адекватного снижения давления в левом предсердии чревато резким повышением венозного легочного давления и развитием отека легких. Поэтому в таких случаях воздействие терапии должно быть направлено не только на реактивный легочный компонент, но и на нарушенную диастолическую функцию левого желудочка.

Лекарственным препаратом, способным решить обе выше поставленные задачи является ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) силденафил за счет наличия у него многочисленных сердечно-сосудистых плейотропных эффектов, что делает его «идеальным претендентом» для лечения именно реактивной ЛГ у больных с тяжелой ДСН.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом клинического материала, включающего результаты обследований 50 больных, адекватно разработанным протоколом исследования с четким определением критериев включения/невключения на этапе скрининга. В исследование были использованы адекватные поставленным задачам инструментальные и лабораторные методы обследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов статистического анализа.

Все это позволяет констатировать, что исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, обеспечивающем достоверность полученных результатов. Новизна предложенных автором выводов не вызывает сомнений и открывает перспективы для дальнейших крупных исследований в этом направлении.

### **Научная новизна полученных результатов**

Диссертационная работа Гаврюшиной Светланы Валерьевны – проспективное клиническое исследование, в котором впервые была оценена безопасность и эффективность терапии ИФДЭ-5 силденафилом у больных с тяжелой ДСН и реактивной ЛГ.

Показано, что терапия силденафилом у больных с ДСН и реактивной ЛГ безопасна, а наблюдаемые побочные явления оказались временными, незначимыми, преходящими и не потребовали коррекции проводимой терапии.

Выявлено, что терапия ИФДЭ-5 силденафилом у исследуемой категории больных привела к достоверному снижению давления в легочной артерии, что сопровождалось улучшением клинического состояния, систолической функции правого желудочка и расслабления обоих желудочков. Первоначально данный эффект достигался за счет быстрого (уже в течение первых 3-х месяцев) снижения легочного сосудистого сопротивления, в дальнейшем – за счет снижения давления в левом предсердии.

Автором выделены основные механизмы положительного влияния силденафила на нарушенную диастолическую функцию левого желудочка – улучшение расслабления миокарда левого желудочка, реверсия его гипертрофии и ослабление межжелудочкового взаимодействия.

В исследовании показано, что достоверное клиническое и гемодинамическое улучшение в группе приема силденафила, не сопровождалось значимым снижением уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

В диссертационной работе Гаврюшиной Светланы Валерьевны на основании проведенного сравнительного анализа клинических и гемодинамических характеристик больных с ДСН и ЛГ было выявлено, что наиболее точными предикторами реактивной ЛГ являются объем правого предсердия и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА). При этом формирование реактивной ЛГ ассоциируется с утяжелением сердечной недостаточности (ухудшение функционального класса сердечной недостаточности) и развитием систолической и диастолической дисфункции правого желудочка, в основе которой лежит механизм посленагрузочного разобщения. Отмечено, что данный вариант дисфункции носит обратимый характер, и снижение легочного сосудистого сопротивления с помощью силденафила приводит к быстрому восстановлению сократимости правого желудочка и снижению центрального венозного давления.

### **Научно-практическая значимость работы**

Полученные Гаврюшиной Светланой Валерьевной результаты имеет очевидную научно-практическую ценность. На основании проведенного автором статистического сравнительного анализа клинических и гемодинамических характеристик больных с ДСН были выявлены наиболее точные предикторы развития реактивной ЛГ. К ним относятся: объем правого предсердия и СДЛА. Так если индекс максимального объема правого предсердия превышает  $39 \text{ мл/м}^2$ , а СДЛА более  $48 \text{ мм рт.ст.}$ , то с высокой степенью чувствительности и специфичности можно говорить о наличии у пациента с ДСН реактивной формы ЛГ.

На основании результатов диссертационного исследования, свидетельствующих о безопасности и высокой эффективности силденафила у больных с ДСН и реактивной ЛГ, исследователем предложен алгоритм лечения таких пациентов. Так при выявлении у больного с ДСН реактивной формы ЛГ следует назначать терапию ИФДЭ-5 силденафилом. При этом предпочтительнее применение препарата в дозе  $150 \text{ мг/сут.}$  и в течение  $6 \text{ мес.}$ , т.к. это позволит не только снизить давление в легочной артерии и улучшить систолическую функцию правого желудочка, но и снизить давление в левом предсердии и уменьшить гипертрофия миокарда левого желудочка.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Гаврюшиной Светланы Валерьевны изложена в традиционном стиле на 140 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение; выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 219 источников и приложений. Ра-

бота иллюстрирована 6 таблицами и 21 рисунком. Содержание и структура диссертации соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Название диссертации полностью отражает проблематику проведенного исследования. Во «Ведение» автором четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

В главе «Обзор литературы» подробно описаны современные аспекты исследуемого вопроса, включая особенности патогенеза и механизмов формирования ДСН и реактивной ЛГ, а также возможности их медикаментозного лечения с учетом опыта отечественных и зарубежных авторов, в частности с помощью ИФДЭ-5 силденафила. Глава написана доступным литературным языком, свидетельствует об обширных знаниях и эрудированности автора в исследуемой тематике.

В главе «Материалы и методы» грамотно сформулированы критерии включения и невключения, дизайн исследования, описаны клинико-демографическая характеристика больных, проводимое клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, применяемые методы статистической обработки полученных данных. Важной особенностью работы явилось то, что для диагностики реактивной ЛГ у больных с ДСН использовался неинвазивный метод – трансторакальная эхокардиография, которая выполнялась независимым специалистом; набор пациентов и дальнейшее наблюдение за столь тяжелой группой больных осуществлялся в амбулаторных условиях.

Большое значение с позиции практической кардиологии имеет глава «Результаты исследования», в которой подробно изложены и проанализированы собственные результаты работы. В главе «Обсуждение» удобно для восприятия, детально и поэтапно сопоставлены полученные результаты с данными других отечественных и зарубежных исследований по анализируемой тематике.

Выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов исследования и всего предшествующего изложения диссертации.

Результаты диссертации опубликованы в 7 научных работах, в том числе в 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**

Принципиальные замечания, которые могли бы повлиять на положительную оценку работы, отсутствуют.

## 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 гипертензией», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, решающей актуальную для практической кардиологии задачу по диагностике реактивной ЛГ у больных с ДСН и возможности ее терапии с помощью ИФДЭ-5 силденафила.

Таким образом, диссертация Гаврюшиной Светланы Валерьевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент,  
Профессор кафедры госпитальной терапии № 1  
лечебного факультета ФГБОУ ВО  
«Первый Московский государственный  
медицинский университет им. И.М.Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

Привалова Елена Витальевна

Рабочий адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская д. 2, стр. 4.

Тел.: 8-499-246-73-12

E-mail: ev\_privalova@mail.ru

Подпись д.м.н. профессора Приваловой Е.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

«24» октября 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 лёгочной 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)
Привалова Елена Витальевна 1958 г.р. Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, мед.науки, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 119991, Москва, ул. Большая Пироговская д.2, стр. 4. Тел.: 84992467312 E-mail: ev_privalova@mail.ru	Профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета	<p><b>1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Щендрыгина А.А., Тишман М.И., Чекнева И.С.</b>                      Влияние 12-месячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2015. № 12. С. 5-10.</p> <p><b>2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Железных Е.Ф., Щендрыгина А.А.</b> Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2014. Т. 54. № 2. С. 4-7.</p> <p><b>3. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А., Щендрыгина А.А.</b>                      Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми</p>

				<p>заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. Т. 5. № 2. С. 49-56.</p> <p>4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С., Железных Е.А., Князева Л.В., Азизова О.А., Асейчев А.В., Баранова О.А., Швачко А.Г. Сравнительный анализ антиоксидантной активности небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без него. Кардиология. 2011. Т. 51. № 1. С. 5-10.</p> <p>5. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнёва И.С., Князева Л.В., Сулейманова Н.С., Васильева И.В. Влияние небиволола на ремоделирование миокарда, маркеры воспаления и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и без него. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 1. С. 66-72.</p>
--	--	--	--	--

*Handwritten signature*

Официальный оппонент

Привалова Елена Витальевна

Подпись д.м.н., профессора Приваловой Е.В. заверяю:  
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,  
 д.м.н., профессор



*Handwritten signature*

Воскресенская Ольга Николаевна

« 07 » *Сентябрь* 2016г.