

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Барсукова Антона Владимировича
на диссертацию Мамонтова Олега Викторовича
на тему «Автономная дисфункция кровообращения на разных этапах
сердечно-сосудистого континуума. Прогностическое и клиничко-
патогенетическое значение», представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

Актуальность темы диссертации

Проблема гемодинамически неблагоприятных расстройств регуляции системы кровообращения весьма актуальна для практической медицины. В популяции лиц, испытывающих клинически значимые ортостатические реакции, транзиторные отключения сознания, преобладающую долю составляют пожилые люди. Латентная фаза нарушений регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса может протекать на протяжении многих лет и манифестировать только при формировании органической сердечно-сосудистой патологии, включающей гипертоническую болезнь, атеросклероз-ассоциированные заболевания, аритмии, хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Вместе с тем, и сама патологическая активация нейрогормональных систем имеет существенное значение в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, инициируя и поддерживая повышенную нагрузку на систему кровообращения, запуская срыв механизмов её регуляции. Предрасположенность ряда пациентов с артериальной гипертензией (АГ) к гемодинамически неблагоприятным ортостатическим реакциям ставит перед экспертным сообществом вопрос о персонификации целевого уровня артериального давления (АД) на фоне проводимой терапии.

Движение по сердечно-сосудистому континууму сопровождается увеличением риска манифестации синкопальных состояний, генез которых может носить комплексный характер – рефлекторный, ортостатический, кардиогенный, аритмогенный, смешанный. Автономная дисфункция может сказываться не только на качестве жизни пациента, особенностях течения ССЗ, но и иметь прогностическое значение. Оценка состояния автономного контроля до настоящего времени представляется относительно сложным и не отработанным вопросом в реальной клинической практике.

Выполненные в данном направлении научные работы носят разрозненный характер и не дают целостного представления о клиничко-патогенетической сущности автономных регуляторных расстройств на различных и, особенно, поздних этапах сердечно-сосудистого континуума. Вместе с тем комплексный подход к изучению нейрогенной регуляции кровообращения на последовательных стадиях гипертонической болезни и при других патологических состояниях сердечно-сосудистой си-

стемы может значительно приблизить принципы лечебно-профилактической стратегии к отдельно взятому пациенту. Приведенные аспекты послужили убедительным обоснованием для диссертационного исследования О.В. Мамонтова, в котором предпринята успешная попытка разносторонне и тщательно изучить нейрорегуляторные расстройства кровообращения в широком диапазоне современной кардиоваскулярной патологии.

Оценка новизны результатов исследования

На основании комплексного изучения автономной регуляции подробно представлено и проанализировано изменение автономной регуляции кровообращения в этапной последовательности от начальных стадий гипертонической болезни до манифестной ХСН. Установлены особенности клинической картины заболеваний с учётом вариабельности нарушений автономной регуляции. Обоснована целесообразность и приведены результаты апробации нового подхода к выбору антигипертензивной терапии у пациентов с нарушением циркадного профиля АД, связанного с автономной дисфункцией. В ходе проспективного наблюдения за лицами с гипертонической болезнью II-III ст. и ХСН оценена прогностическая роль ряда инновационных показателей автономного контроля (в частности, касающихся неспецифической кардиохронотропной и вазомоторной реактивности, ортостатической гипертонии).

На основе длительного проспективного наблюдения за пациентами, которым проводилась консервативная терапия, направленная на коррекцию уровня АД и липидного статуса, или была выполнена коронарная реваскуляризация или трансплантация сердца, впервые показана возможность обратимости расстройств автономной регуляции, что может быть использовано для улучшения прогноза пациентов. Автором доказано, что восстановление суточного профиля АД способствует улучшению артериального барорефлекса и повышению вариабельности сердечного ритма. Нормализация липидного обмена, по данным исследователя, также ассоциировано с восстановлением артериального барорефлекса, а хирургическая реваскуляризация миокарда сопровождается восстановлением кардиопульмонального барорефлекса.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В научной работе представлен метод комплексной оценки автономной регуляции, включающий хронотропную и вазомоторную эфферентную реактивность, а также механизмы барорефлекторной регуляции. Определены показатели автономной нервной системы, ассоциирующиеся с пожилым возрастом и наследственной предрасположенностью к АГ, что позволяет дифференцировать физиологические возраст-обусловленные процессы и патологический фенотип пациента с гипертонией.

Обнаружены маркёры заболевания и факторов риска, увеличивающих вероятность автономной дисфункции, а также усвоен ряд клинических признаков, связанных с нарушением нейрогенной регуляции и требующих оценки вегетативного контроля. Показано, что с автономной нейропатией ассоциируются трудности с подбором оптимальной антигипертензивной терапии. Вместе с тем, применение хронобиологического подхода в оценке автономной дисрегуляции кровообращения позволяет оптимизировать лечение основного заболевания. Обоснована важность раннего назначения липидснижающей терапии не только в интересах профилактики атеросклероза, но и в аспекте нормализации функции артериального барорефлекса.

Показана патогенетическая значимость фибрилляции предсердий у больных сердечной недостаточностью для формирования ортостатической недостаточности, повышающей риск возникновения синкопальных состояний различного генеза. Обнаруженные предикторы неблагоприятного прогноза, относящиеся к автономной регуляции (снижение индекса Вальсальвы и холодной вазоконстрикции, ортостатическая гипертензия, высокая вариабельность АД), указывают на важность их учёта при планировании лечебно-профилактических мероприятий. Предлагаемые алгоритмы комплексного обследования пациентов с сердечно-сосудистой патологией позволяют всесторонне оценить состояние автономной регуляции кровообращения в условиях специализированных клинических подразделений.

Представленные направления диагностики и подходы к коррекции автономной дисфункции обладают неоспоримыми преимуществами и представляется крайне полезными как для определения прогноза, так выбора тактики ведения пациентов с гипертонической болезнью на разных стадиях заболевания с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

Оценка достоверности и обоснованности основных положений, сформулированных в диссертации

В основу рецензируемой работы положено обследование 493 человек: 340 пациентов и 153 добровольцев из группы контроля. Результаты исследования всесторонне освещены в нескольких разделах собственных исследований, где подробно описано состояние автономного регуляторного контроля на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, дана оценка значимости дисрегуляторных расстройств для течения заболевания, прогноза, а также представлены критерии эффективности методов коррекции выявленных нарушений вегетативной регуляции кровообращения.

Материал в диссертации изложен последовательно и логично. Выборка основной когорты пациентов, деление на группы с учётом дизайна работы и срок наблюдения являются достаточными для получения статистически достоверных результатов. Примененные в исследовании методики валидны и убедительно опи-

саны в соответствующих главах, данные получены на современном оборудовании. Цель работы сформулирована корректно и полностью достигнута в ходе решения поставленных задач. Формулировка выводов представляется логичной и вытекающей из проведенных исследований, полностью соответствуя задачам диссертационного исследования. Следовательно, диссертация представляется целостным и завершенным научным трудом.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации изложены в 64 работах, из которых 38 входят перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ. Опубликовано 30 статей в журналах, цитируемых в международных базах данных (входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline), из них 20 – в зарубежной печати. Результаты работы представлены на многочисленных отечественных и зарубежных конгрессах и конференциях. Получены 4 патента на изобретение, 1 патент на полезную модель, 7 свидетельств на регистрацию компьютерных программ.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 305 страницах машинописного текста, состоит из введения, семь глав, включая четыре главы результатов исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации и библиография. Текст подробно проиллюстрирован 65 таблицами и 74 рисунками. Указатель литературы содержит 326 наименований (25 отечественных и 301 зарубежный источник).

Во введении продемонстрировано общее состояние проблемы прогрессирования автономной дисфункции на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, освещены современные методики исследования регуляторных расстройств и рассмотрены недостаточно освещённые вопросы, изучение которых может существенно улучшить понимание патогенеза и оценку прогноза пациентов с гипертонической болезнью и другой кардиоваскулярной патологией на разных этапах своего развития.

Литературный обзор представляет собой серьезный и тщательный анализ актуальных данных в предметной области. Здесь диссертант суммирует важнейшие сведения многочисленных исследований, посвященных оценке автономного контроля кровообращения и его роли у больных с разными факторами риска и на стадии ХСН, связи дисрегуляции с течением заболевания, этапностью наблюдения, коморбидностью.

Глава “Материалы и методы” изложена в традиционном стиле, посвящена описанию пациентов и добровольцев, методам исследований, среди которых использованы наиболее современные подходы к изучению состояния автономной регуляции и оценке гемодинамических показателей. Число включенных в исследование участников достаточно для получения достоверных результатов.

В главах, посвященных описанию результатов, в соответствии с поставленными задачами, всесторонне представлен анализ групп исследования, факторов и проявлений автономной дисфункции, изложены результаты проспективного наблюдения.

В главе “Обсуждение результатов” проведено сравнение полученных результатов с данными литературы, обоснованы выводы и практические рекомендации. Фактически данный раздел служит заключением диссертационной работы, в котором автор рационально аргументирует патогенетическую, клиническую и прогностическую концепцию автономной дисфункции на всём протяжении сердечно-сосудистого континуума, а также даёт направления по её коррекции.

Достоверность научных положений, выводов (их 12) и практических рекомендаций (их 12), сформулированных в диссертационной работе, убедительна и не вызывает сомнений.

Текст диссертации написан научным грамотным русским языком, однако не лишён отдельных опечаток, стилистических погрешностей, нарушений орфографии. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет.

В порядке дискуссии хотелось задать диссертанту несколько **вопросов**.

1. Исходя из выводов диссертации, одним из факторов неблагоприятного прогноза пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью названо повышение, а не снижение АД в ортостазе, что представляется несколько неожиданным. Чем автор мог бы объяснить такое влияние на прогноз этой особенности регуляции гемодинамики?

2. По данным исследования отмечено увеличение частоты встречаемости ортостатической гипотензии после операций коронарной реваскуляризации у лиц с ишемической болезнью сердца. Следует ли из этого целесообразность пересмотра целевого уровня артериального давления у данной пациентов?

3. Посредством какого механизма нормализация липидного обмена у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска способствует восстановлению барорефлекторной регуляции?

4. По данным автора, нормализация артериального давления также ассоциируется с улучшением барорефлекторной функции, однако из практики рандомизированных клинических исследований известно, что активная антигипертензивная терапия способствует увеличению риска ортостатической гипотензии и обмороков. Нет ли здесь противоречия?

Вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не сказываются на общей высокой положительной оценке исследования.

Заключение

Диссертация Мамонтова Олега Викторовича «Автономная дисфункция кровообращения на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Прогностическое и клинично-патогенетическое значение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненная при участии научного консультанта доктора медицинских наук профессора, академика РАН Е.В. Шляхто, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для кардиологии масштабной научной проблемы – совершенствование подходов к диагностике и коррекции нейрогенной регуляторной дисфункции кровообращения на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума в интересах улучшения течения заболеваний и прогноза.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор - Мамонтов О.В. достоин присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 — «кардиология».

Заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО

"Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ

доктор медицинских наук, профессор

А. В. Барсуков

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6

<https://www.vmeda.org/>

Подпись Барсукова Антона Владимировича заверяю

Начальник отдела кадров ФГБВОУ ВО

"Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ

Д.Е. Гусев

30 ноября 2020 г.

