

Отзыв

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Попова Сергея Валентиновича, на диссертацию Мамонтова Олега Викторовича на тему «Автономная дисфункция кровообращения на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Прогностическое и клиничко-патогенетическое значение», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 — кардиология

Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения и обусловлена чрезвычайной распространенностью патология сердечно-сосудистой системы, которая занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности большинства Европы и США. Среди прочих факторов риска сердечно-сосудистой заболеваний артериальной гипертензии принадлежит ведущая роль, а ее распространенность превышает 40% среди взрослого населения. По мере прогрессирования гипертензии вовлекаются дополнительные звенья патогенеза, постепенно формируются сердечно-сосудистые осложнения. Нарастание тяжести прогноза тесно связано с поражением вегетативной нервной системы, ослаблением нейрогенной регуляции сердца и сосудов. Нейрогормональная активация обуславливает повышение нагрузки на систему кровообращения и истощение компенсаторных резервов.

По современным представлениям пациенты, предрасположенные к артериальной гипертензии имеют наследственные дефекты автономной регуляции, а при естественном течении заболевания нарушения нейрогенного контроля прогрессируют, утяжеляя и проявления заболевания. Регуляторные нарушения усиливаются по мере присоединения ремоделирования миокарда (гипертрофии и диастолической дисфункции) и ассоциированных состояний (ишемической болезни сердца и сахарного диабета). Ранее было установлено, что снижение ортостатической толерантности может быть обусловлено поражением синокаротидной зоны, где находятся механорецепторы высокого давления. Самостоятельное значение в формировании вегетативного дисбаланса играет хроническая сердечная недостаточность. С другой стороны показано, что некоторые факторы автономной

дисфункции связаны с прогнозом больных после инфаркта и при развитии сердечной недостаточности.

Таким образом, у пациентов с гипертонической болезнью по мере прогрессирования заболевания ожидаемо нарастает автономная дисфункция, характер которой может существенно различаться, а в зависимости от этого может различаться и прогноз. Кроме того, может различаться и течение самого заболевания, так как автономная нервная система участвует в регуляции уровня артериального давления, определяя переносимость ортостаза и его суточной профиль, а также переносимость физической нагрузки.

Фактор автономной дисфункции является определяющим у больных с сахарным диабетом, опережая по значимости другие факторы, такие как нефропатия, артериальная гипертензия и длительность сахарного диабета. Это обуславливает важность оценки кардиальной диабетической автономной нейропатии, рекомендации, по определению которой приняты на международном уровне и регулярно обновляются. Несмотря на это, в отличие от пациентов с сахарным диабетом, в настоящее время у пациентов кардиологического профиля подходы к определению автономной дисфункции не разработаны, а исследования в этой группе носят лишь спорадический характер, направленный на оценку отдельных маркеров прогноза или оценки значимости показателя для развития клинического проявления.

Приминая во внимание эти предпосылки, крайне важным представляется разработка методов комплексной оценки нейрогенной регуляции кровообращения у больных с сердечно-сосудистой патологией, что позволяет установить тип автономной дисфункции даже при осложненном течении артериальной гипертензии. Уточнение патогенетического и клинического значения разных типов автономной дисфункции дает возможность прогнозировать течение заболевания и наметить пути коррекции состояния пациента, а также обосновать выбор терапии для улучшения прогноза заболевания. Исследование играет важную роль для профилактики осложнений, так как доказывает прогностическое значение ранее неизученных показателей автономного контроля, а также демонстрирует возможность коррекции выявленных нарушений. Все вышесказанное определяет высокую ценность выполненной работы, которая является существенным вкладом в медицинскую науку и имеет важное практическое значение.

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

Научные положения, изложенные автором в диссертационной работе, результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации с учетом проведенных исследований и объема выборки обследованных, состоящей из 153 добровольцев из группы контроля и 340 пациентов. Пациенты с гипертонической болезнью были ранжированы в соответствии со стадиями заболевания (I - III). Отдельно анализировались больные с II – IV функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Среди добровольцев анализировались лица с отягощенной и неотягощенной наследственностью, а также младшей и старшей возрастной группы. Всем включенным в исследование выполнялась комбинированная оценка автономной регуляции, включающая набор функциональных проб с регистрацией кардиохронотропной и вазомоторной регуляции с помощью монитора непрерывной регистрации АД, ЭКГ и воздушного окклюзионного плетизмографа. Всем пациентам помимо общего клинико-инструментального обследования выполнялись групп-специфические методы обследования: многосуточное мониторирование АД, оценка скорости распространения пульсовой волны и параметров жесткости сосудов, ультразвуковое исследование сосудов шеи, нагрузочная проба и коронарография, кардиопульмональное тестирование, определение биомаркеров – натрийуретического пептида.

Полученный материал обработан с применением адекватных методов статистического анализа, что позволило автору получить надежные результаты и обосновать выводы, а также сформулировать практические рекомендации. Достоверность результатов обеспечена достаточностью выборки и правильным выбором применяемых методов, отвечающих цели и задачам исследования. Статистическая значимость полученных данных согласуется с рядом имеющихся работ по теме диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на Национальных конгрессах кардиологов, Европейских конгрессах по лечению сердечной недостаточности (HF ESC 2005, 2012, 2013, 2014), Конференциях Американского общества автономной регуляции (AAS 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018), Европейского

общества артериальной гипертензии (ESH-ISH 2003, 2014) и Международного общества артериальной гипертензии (ISH 2016).

По результатам диссертационного исследования опубликовано 64 работы, из них: 38 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 30 статей в журналах, цитируемых в международных базах данных (входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline), из них 20 – в зарубежной печати. Получено 4 патента на изобретения, 1 патент на полезную модель, 7 свидетельств на регистрацию компьютерных программ.

Научная новизна полученных результатов

В работе было показано, что отягощенная наследственность ассоциируется с уменьшением эфферентной регуляции сосудов и повышением влияния симпатотонической нервной системы на миокард, тогда как с возрастными изменениями ассоциируется ослабление эфферентного кардиохронотропного контроля.

Барорефлекторная дисфункция минимальна у больных гипертонической болезнью I стадией и нарастает у больных с поражением органов мишеней, в особенности при высоком уровне холестерина, ремоделировании сонных артерий и неудовлетворительным контроле артериального давления. Нарушение сосудистой регуляции и эфферентного контроля ритма сердца выявляется у пациентов с актуальной ишемией миокарда и постинфарктным кардиосклерозом.

Показано, что изменения автономного контроля оказывают влияние на течение заболевания, способствуя формированию плохо контролируемой артериальной гипертензии, желудочковой аритмии, снижению толерантности к физической нагрузке и ортостатической недостаточности.

В ходе наблюдательного исследования за больными гипертонической болезнью II-III ст., показано, что отрицательным предиктором у этих больных является изменение кардиохронотропной реактивности, повышение артериального давления в ортостазе и его вариабельности, а также неконтролируемая артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Наиболее значимыми факторами прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью оказались: нарушение функции артериального барорефлекса и изменение вазомоторной и кардиохронотропной реактивности.

Доказано, что нормализация суточного профиля артериального давления способствует улучшению артериального барорефлекса и

повышению спектральной мощности variability сердечного ритма, а нормализация холестерина восстанавливает чувствительность артериального барорефлекса. При этом у пациентов после реваскуляризации миокарда и трансплантации сердца наблюдается восстановление различных показателей вазомоторной регуляции.

Практическая значимость проведенного исследования

Полученные результаты имеют важное практическое значение для оценки характерных расстройств автономной регуляции по мере нарастания прогрессирования гипертонической болезни начиная с предрасположенности и возрастных факторов, заканчивая особенностями течения и осложнениями заболевания.

Выделены клинические признаки вероятной автономной дисфункции (неудовлетворительный контроль артериального давления на фоне стандартной антигипертензивной терапии, ортостатическая недостаточность, нарушения ритма), на основании которых необходима детальная оценка факторов ее формирования: состояния липидного обмена, характера ремоделирования сосудов шеи, суточного профиля артериального давления и желудочковой аритмии.

Показано, что в условиях автономной дисфункции подбор антигипертензивной терапии целесообразно осуществлять с использованием инструментальных методик: определение профиля артериального давления и обнаружение точек его роста. Улучшение состояния барорефлекторной регуляции может быть достигнуто посредством достижения целевого уровня АД и холестерина. Выявлены факторы ортостатической недостаточности, которые могут способствовать развитию кардиальных обмороков.

Определены пороги снижения индекса Вальсальвы, холодовой вазоконстрикции, ортостатическая гипертензия, повышение variability артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов у больных с гипертонической болезнью, которые ассоциируются с негативным прогнозом. Своевременный учет этих маркеров может повысить выживаемость и предотвратить снижение качества жизни. Разработаны алгоритмы комплексной оценки автономной регуляции кровообращения в клинических условиях.

Таким образом практическая значимость работы не вызывает сомнения и определена в практических рекомендациях.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Мамонтова О.В. построена в традиционном стиле, изложена на 305 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 65 таблицами и 74 рисунками. Указатель литературы содержит 326 наименований (25 отечественных и 301 зарубежный источник).

В первой главе «Обзор литературы», состоящей из двенадцати подглав, представлены литературные данные о современном состоянии изучаемой проблемы: Автономная регуляция у больных на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Проводится анализ сердечно-сосудистого континуума в структуре общей заболеваемости и смертности, роли нейрогуморальной активации, автономная регуляция кровообращения в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: при отягощенной наследственности по гипертонической болезни, различных заболеваниях системы кровообращения. Описаны другие факторы автономной дисфункции, включая выраженную асимметричную гипертрофию миокарда и сахарный диабет, а также клиническо-патогенетические проявления автономной дисфункции.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» посвящена методической части. Детально представлены группы обследованных добровольцев и пациентов, общеклинические и дополнительные методы обследования; подробно описаны методы оценки автономного контроля с обоснованием комплексного подхода к изучению нейрогенной регуляции кровообращения. Использование каждой из представленных в работе методик обосновано и уместно. Также в главе приводится описание методов статистического анализа.

«Результаты исследования», представлены в четырех главах с третьей по шестую. В третьей главе описаны гемодинамические параметры и автономная регуляция кровообращения в группах добровольцев с нормальным уровнем артериального давления и пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, проанализированы динамика расстройств автономной регуляции по мере прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В четвертой главе проанализированы приобретенные факторы формирования автономной дисфункции на разных этапах континуума, включая жесткость сосудов, ремоделирование сонных артерий, ишемии

миокарда и постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий у больных хронической сердечной недостаточностью.

В пятой главе оценены клинико-патогенетические особенности течения заболевания в зависимости от состояния автономного контроля, включая особенности течения и медикаментозного контроля артериальной гипертензии, ортостатической толерантности и переносимости физической нагрузки, распространенность нарушений ритма. Выполнена проспективная оценка прогностической значимости факторов автономного контроля у пациентов гипертонической болезнью II-III стадии и пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса.

В шестой главе описаны результаты коррекции автономной дисфункции с помощью медикаментозных и хирургических методов лечения пациентов на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, включая антигипертензивную и холестерин-снижающую терапию, оперативную реваскуляризацию и трансплантацию сердца.

В седьмой главе «Обсуждение результатов» обобщаются полученные результаты и выстраивается общая концепция континуума автономной дисфункции от отягощенной наследственности до комбинированной автономной дисфункции при тяжелой сердечной недостаточности.

Содержание опубликованных по результатам исследования работ и автореферата соответствует материалам диссертации.

Таким образом, анализ предоставленной диссертационной работы позволяет сделать вывод о важности выбранного направления и актуальности, значимой научной новизны и практической ценности проведенного автором исследования. Диссертация представляется целостным, законченным научным трудом, направленным на решение важной проблемы современной медицины – изучения закономерностей формирования, значимости и коррекции комбинированной автономной дисфункции на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Принципиальных замечаний к работе нет. В дискуссионном плане появилось несколько вопросов к автору:

1. Среди пациентов с ХСН, которым выполнена повторная оценка автономной регуляции, имеются больные перенесшие трансплантацию сердца. У них после операции ожидаемо снизилась регуляция ритма сердца, но вместе с тем, через 6 месяцев после операции наблюдался прирост чувствительности кардиопульмонального барорефлекса. Чем

можно объяснить факт восстановления барорефлекторной регуляции, несмотря на денервацию сердца, которая неминуема в связи характером оперативного вмешательства?

2. У пациентов с заболеваниями сердца оценка автономной регуляции кровообращения в настоящее время не является рекомендуемым методом обследования в отличие от пациентов с сахарным диабетом. Что могло бы быть наиболее оправданным клиническим показанием для выполнения этого исследования у больных кардиологического профиля?

Заключение

Диссертация Мамонтова Олега Викторовича на тему «Автономная дисфункция кровообращения на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Прогностическое и клиничко-патогенетическое значение», предоставленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, выполненная при участии научного консультанта доктора медицинских наук, акад. РАН, профессора Шляхто Евгения Владимировича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы, связанной с изучением закономерностей формирования, значимости и коррекции автономной дисфункции у больных в процессе прогрессирования гипертонической болезни. На основании полученных собственных результатов автором определены алгоритмы комплексной оценки автономного контроля кровообращения, включающие изучение хронотропной и вазомоторной нейрогенной регуляции, эфферентной реактивности, сердечно-сосудистых рефлексов, что дает возможность определить характерные расстройства автономной регуляции, присущие каждому из этапов сердечно-сосудистого континуума. Совокупность полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов можно расценить как значительное научно-практическое достижение в кардиологии.

Диссертационная работа Мамонтова Олега Викторовича соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

