

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Максимова Николая Ивановича по диссертации Трусова Юрия Александровича на тему: «Прогностическое значение дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

7	№ 1230/02-23-137
ЛИСТОВ	04 12 20 25
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс: 7 (848) 374-10-03	

### Актуальность выполненного исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время представляет собой одну из ключевых причин смертности и утраты трудоспособности в современном мире. Основу ее патогенеза формирует атеросклеротический процесс, развивающийся в результате сложного взаимодействия нарушений липидного обмена, иммунных реакций организма, повреждения эндотелиального слоя сосудов и хронического воспалительного ответа. Все традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет) патогенетически связаны с эндотелиальной дисфункцией. Ведущую роль в развитии последней играют окисленные липопротеины низкой плотности, ренин-ангиотензиновая система и инсулинорезистентность, которые способствуют нарушению вазомоторных и защитных функций эндотелия.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является закономерным следствием длительно текущей ИБС и перенесенного инфаркта миокарда. Патофизиология сердечной недостаточности характеризуется вовлечением множества звеньев — активацией нейрогормональных регуляторных систем, развитием оксидативного стресса, нарушением кальциевого обмена, энергетических и митохондриальных процессов, а также формированием системного воспалительного и прокоагулянтного статуса. Эти механизмы взаимосвязаны с повреждением эндотелия и играют ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Значительный интерес вызывают системные и локальные воспалительные реакции, участвующие в развитии ИБС и сердечной недостаточности. Изучение биомаркеров, отражающих активность патогенетических путей и способных прогнозировать клиническое течение и исход заболевания, имеет важное значение. К наиболее информативным и широко исследуемым маркерам

относятся С-реактивный белок (СРБ), натрийуретические пептиды, в частности N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), а также семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF).

Несмотря на наличие достоверных и информативных методов исследования коронарной и микрососудистой функции, их использование в повседневной клинической практике ограничено из-за инвазивности процедур, высокой стоимости и трудоемкости. В этом контексте особую актуальность приобретает использование лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) как перспективного инструмента оценки эндотелиальной функции.

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) также традиционно рассматривается как ключевой параметр для стратификации риска у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно в постинфарктный период. Тем не менее, даже при сохранении нормальных значений данный показатель не всегда отражает истинную степень структурно-функциональных изменений миокарда и не позволяет выявить ранние стадии нарушения сократительной функции. Современные исследования убедительно демонстрируют высокую прогностическую значимость показателя глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS), который превосходит ФВ ЛЖ по информативности при оценке вероятности неблагоприятных клинических исходов у пациентов с различными формами сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на убедительную доказательную базу, данный параметр до сих пор недостаточно широко используется в рутинной клинической практике, что подчеркивает необходимость его более активного внедрения в стандартные протоколы оценки сердечной функции.

Таким образом, комплексный анализ клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет не только отслеживать формирование миокардиального фиброза, локальные и системные нарушения микроциркуляции, но и определять характер и динамику патогенетических изменений, что способствует более точной оценке функционального состояния микрососудистого русла, анатомического и функционального состояния миокарда и расширяет диагностические возможности при ИБС и сердечной недостаточности.

В связи с вышесказанным диссертационное исследование Трусова Ю.А. следует признать актуальным.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Научная новизна результатов исследования определяется комплексным подходом к прогнозированию отдаленных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. Оценка глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) и уровня растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), в сочетании с определением степени выраженности коронарного атеросклероза и

концентрации N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), рассматривается как перспективное направление в совершенствовании системы ранней стратификации риска. Комплексное использование указанных показателей способно повысить точность прогноза и оптимизировать диагностику и лечение у пациентов, поступающих в отделения кардиологии. Также показано, что повышение уровня sST2 в плазме крови отражает активацию нейрогормональных и профибротических механизмов, что указывает на вовлечение процессов воспаления и ремоделирования в патогенез постинфарктных изменений. Этот биомаркер может служить ранним индикатором риска неблагоприятного ремоделирования левого желудочка в остром и подостром периодах после перенесённого инфаркта миокарда.

Внедрение предложенной прогностической модели в клиническую практику, особенно на госпитальном этапе ведения пациентов, является важным с точки зрения повышения эффективности стратификации риска повторных сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью после ИМ. Такой подход позволяет своевременно идентифицировать пациентов с высокой вероятностью неблагоприятных клинических исходов в течение последующего года, а также обеспечить реализацию принципов персонализированной медицины посредством индивидуального подбора лечебно-профилактических мероприятий и интенсификации наблюдения.

Достоверность результатов работы подтверждаются достаточным объемом выборки, информативными методами исследования и применением современных методов статистического анализа данных.

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

Обоснованность научных положений достигается методичным анализом современной литературы по теме диссертационного исследования. Достаточный объём клинических наблюдений и примененных методов исследования, включая адекватную статистическую обработку, позволяют считать полученные результаты обоснованными. Основные материалы исследования были доложены на всероссийских и международных научных мероприятиях, представлены в рецензируемых изданиях.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Проведенный диссертантом анализ клинических, лабораторных и инструментальных особенностей пациентов с хронической сердечной недостаточностью после инфаркта миокарда дополняет теоретические аспекты течения инфаркта миокарда у исследуемой когорты пациентов. Обращает на себя внимание целесообразность применения speckle-tracking эхокардиографии с определением глобальной продольной деформации левого желудочка, а также оценкой уровня sST2 для ранней идентификации лиц с высоким риском развития

повторных сердечно-сосудистых осложнений. Такой подход способствует реализации персонифицированных стратегий лечебно-профилактических мероприятий и позволяет оптимизировать интенсивность клинического наблюдения.

На основании полученных автором результатов предложена методика прогнозирования клинических исходов в течение одного года у пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда.

По данной модели созданы 3 программы ЭВМ, которые могут быть использованы в лечебной деятельности врачей кардиологов для осуществления своевременной коррекции тактики ведения.

Результаты диссертационного исследования Трусова Ю.А. внедрены в клиническую работу кардиологических отделений Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Положения работы также используются в учебном процессе на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Трусова Юрия Александровича изложена на 165 страницах машинописного текста, выполнена в традиционном стиле, включает 21 таблицу и 10 рисунков, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического списка, который содержит 46 отечественных и 251 зарубежных источников. Работа дополнена тремя клиническими случаями, показательными в отношении прогнозирования клинических исходов и определения предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

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.

В первой главе «Обзор литературы» представлен теоретический анализ особенностей течения хронической сердечной недостаточности, эпидемиологии данного состояния, медико-социальная значимость проблемы, описаны варианты развития различных фенотипов ХСН после перенесенного инфаркта миокарда, влияние миокардиального фиброза и эндотелиальной дисфункции на течение и прогноз ХСН, возможности применения биомаркеров миокардиального стресса, фиброза и ангиогенеза у пациентов с ХСН и инфарктом миокарда, а также прогностическое значение указанных биомаркеров. Обзор охватывает достаточное число работ отечественных и зарубежных авторов.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена описанию объекта и примененных для достижения поставленной цели клинических, инструментальных, биохимических и статистических методов исследования,

объем которых можно считать достаточным для получения объективных результатов.

В третьей главе диссертационной работы соискателем подробно описаны результаты собственных исследований. Выявлены характерные клинические, инструментальные и лабораторные особенности пациентов с различными фенотипами ХСН после перенесенного инфаркта миокарда. Оценены корреляционные взаимосвязи изучаемых биомаркеров, данные эхокардиографии, коронарной ангиографии и лазерной доплеровской флоуметрии с другими параметрами пациентов. Также дана подробная оценка исходов у пациентов исследуемой когорты, с учетом не только достижения конечной точки, но и повторных госпитализаций, а также плановых реваскуляризации. Определены предикторы неблагоприятного исхода в исследуемой группе пациентов с определением пороговых уровней для количественных показателей, включающие как данные анамнеза, так лабораторные и инструментальные показатели. Логичным итогом проведенных исследований стала разработка прогностической модели оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у данной группы пациентов, которая составила основу для создания прогностической номограммы. В ходе проведенного многофакторного регрессионного анализа были установлены в качестве независимых предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий следующие показатели: показатели GLS, количество баллов по шкале Syntax и концентрации sST2 и NT-proBNP.

При обсуждении результатов полученные данные сопоставлены с результатами имеющихся исследований по теме диссертационной работы, проведен анализ и указаны возможные причины некоторых расхождений с данными литературы.

Выводы закономерны и сформулированы согласно поставленным задачам. Практические рекомендации конкретны, изложены на основании полученных результатов исследования.

Основные положения диссертации представлены в 9 печатных работах: 6 статей и 3 тезиса в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Оформлены 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: «Калькулятор оценки риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2025613731 от 14 февраля 2025 г.), «Программа с функцией локального сохранения и анализа данных для оценки и прогнозирования кардиоваскулярных рисков в течение года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2025614596 от 24 февраля 2025 г.), «Программа с

функцией дистанционной передачи и хранения данных для оценки и прогнозирования сердечно-сосудистых рисков в течение 12 месяцев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2025616242 от 13 марта 2025 г.). Также получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Показатели при хронической сердечной недостаточности у пациентов с дисфункцией эндотелия и миокардиального фиброза, перенесших инфаркт миокарда» (свидетельство № 2024623861 от 02 сентября 2024 г.)

Текст диссертации написан грамотно. Принципиальных замечаний по работе нет.

Полученные автором результаты открывают перспективу для дальнейших исследований, при оппонировании диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Использовалась ли в вашем исследовании шкала оценки диастолической сердечной недостаточности (HFA-PEFF)?

2. Анализировали Вы частоту и тяжесть ХБП у пациентов, включенных в Ваше исследование?

3. Чем Вы объясните большую частоту комбинированных конечных точек во второй и третьей группах? Можно ли было спрогнозировать эти события, или это следствие неоптимальной медикаментозной терапии?

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

Содержание автореферата отвечает основным положениям и выводам выполненного диссертационного исследования, полностью отражает полученные результаты.

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

Диссертационная работа Трусова Юрия Александровича на тему: «Прогностическое значение дисфункции эндотелия и миокардиального фиброза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда», выполненная под руководством д.м.н., профессора Ю.В. Щукина, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи современной кардиологии — разработке методики прогнозирования неблагоприятных событий в течение одного года у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа

