

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессора, руководителя отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации Бубновой Марины Геннадьевны на диссертацию Лишуты Алексея Сергеевича на тему «Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональное состояние сосудов у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность темы исследования

Высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), в частности, ишемического генеза является одной из проблем здравоохранения. Ведение этих пациентов часто вызывает трудности, а эффективность фармакотерапии и инвазивных вмешательств (коронарная реваскуляризация) нередко ограничена как по выраженности, так и по времени. Несмотря на появление в арсенале кардиологов новых лекарственных средств и доступности процедур реваскуляризаций, частота госпитализаций и смертность пациентов с ХСН остаются достаточно высокими. Доля пациентов с эффективно проводимыми немедикаментозными мероприятиями для лечения ХСН (физическая реабилитация, коррекция питания и др.), долгосрочный вклад которых в общую эффективность лечения не уступает фармакотерапии и реваскуляризации, чрезвычайно мала.

Количество пациентов, страдающих ХСН вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и рефрактерных к стандартным методам лечения, будет увеличиваться с каждым годом. Отчасти это связано со старением населения и ростом хронических заболеваний, например, артериальной гипертонии.

Особенно следует выделить пациентов с прогрессирующим многососудистым атеросклерозом и другими специфическими состояниями, содействующими развитию и прогрессированию ХСН. У них наблюдается наиболее высокая смертность: 75% пациентов умирает в течение пяти лет.

Пациенты с ХСН часто из-за декомпенсации требуют госпитализации, что дополнительно увеличивает бремя этого заболевания на систему здравоохранения. Несмотря на появление новых препаратов, лечение ХСН – это сложный процесс из-за высокого риска неблагоприятных исходов и значимого ухудшения качества жизни пациентов.

Ключевую роль в развитии и прогрессировании ХСН играют сосудистые нарушения. В этой связи актуален поиск новых, более эффективных методов лечения. К таким методам можно отнести усиленную наружную контрпульсацию (УНКП). Это неинвазивная и безопасная процедура при соблюдении противопоказаний к ней. УНКП может стать определенной альтернативой для пациентов с тяжелыми формами ИБС, осложненными ХСН. Данный метод демонстрирует позитивное влияние на функцию сердца и качество жизни пациентов. Актуальным остается необходимость оценки эффективности и безопасности УНКП в условиях рандомизированных клинических исследованиях, включающих тяжелую когорту пациентов с ХСН и ИБС, в том числе с сопутствующей коморбидностью. Также требуется изучение влияния этого метода на сосудистую систему пациентов в отдаленные сроки наблюдения. Диссертационная работа Лишуты Алексея Сергеевича посвящена решению этих актуальных вопросов.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций в диссертационном исследовании Лишуты А.С. определяются достаточным объемом первичного материала (210 человек), определенным при расчете необходимого объема выборки, и длительным периодом проспективного наблюдения (3 года), за время которого пациентам выполнено 26695 часов УНКП. Необходимо отметить, что в исследование включались пациенты с низкой или промежуточной фракцией выброса левого желудочка, имевшие ишемический генез ХСН. В диссертации представлен достаточно широкий спектр критериев невключения, который по сути отражает противопоказания для проведения процедур УНКП. Всем участникам исследования проводилось общеклиническое обследование с физикальным осмотром, общеклиническим и биохимическим анализами крови, определением уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP), выполнением электрокардиографии, эхокардиографии, оценкой толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни. Для оценки сосудистых эффектов УНКП использовались пальцевая фотоплетизмография, компьютерная видеокапилляроскопия, апplanationная тонометрия, позволившие изучить динамику параметров, отражающих структурно-функциональное состояние сосудистого русла на различном уровне (крупные сосуды и микроциркуляторное русло).

В ходе исследования была проанализирована 36-месячная динамика изучаемых параметров (структурно-функциональное состояние сосудистого русла, морфометрические показатели сердца, клинический статус, качество жизни) у пациентов с ХСН ишемического генеза на фоне лечения УНКП. Кроме того, это дало возможность провести корреляционный анализ между параметрами лечения УНКП и изучаемыми клинико-инструментальными параметрами, выявить предикторы недостаточного ответа на комплексное лечение с включением УНКП. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ SPSS Statistics 26.0 и StatTech v. 3.0.5. Итогом проделанной работы стала разработка алгоритма протокола УНКП в

зависимости от исходных клинических характеристик пациентов с ХСН ишемического генеза.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации проведенного Лишутой А.С. исследования, логично вытекают из полученных результатов, четко сформулированы и обоснованы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Проведенное исследование демонстрирует высокую научную новизну и достоверность, что подтверждается высоким методологическим уровнем исследования, использованием передовых инструментальных технологий. Работа основана на долгосрочном (36 мес.) проспективном исследовании с участием 210 пациентов с ХСН ишемического генеза, что обеспечивает достаточный для статистической обработки объем выборки.

На первом этапе исследования 210 пациентов распределялись в 5 групп для изучения эффективности (в течение 12 мес.) двух стандартных (с одним или двумя курсами в год) и трех альтернативных протоколов УНКП в сравнении с группой плацебо-контрпульсацией. Были продемонстрированы преимущества изучаемых режимов УНКП по сравнению с плацебо-контрпульсацией по влиянию на клинический статус, толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, маркеры миокардиального стресса, систолическую функцию сердца и изучаемые сосудистые параметры у пациентов с ХСН ишемической этиологии.

Сравнение стандартных протоколов УНКП с альтернативными протоколами, предложенными автором, является новаторским подходом. Показано, что эффективность некоторых альтернативных протоколов на фоне медикаментозной терапии значимо выше, чем стандартных, особенно при сочетании ХСН ишемического генеза с другими сопутствующими заболеваниями.

На втором этапе при 36-месячном проспективном наблюдении пациентов (группа из 120 пациентов) изучались долгосрочные эффекты комплексного лечения с включением УНКП на клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели, а также на параметры сосудистого русла и их

связь с клиническими исходами. Сравнились две группы пациентов с ХСН ишемического генеза – с одним или двумя курсами УНКП в год по стандартному протоколу. Продемонстрированы преимущества 2-х курсового режима лечения УНКП. Оценка эффективности разных протоколов лечения УНКП (двух стандартных и трех альтернативных) открывает новые подходы к реабилитации таких тяжелых пациентов, что может существенно повысить общую эффективность их ведения.

Трехлетнее наблюдение за пациентами с ХСН ишемического генеза – это важное преимущество работы. Впервые удалось показать способность УНКП улучшать как параметры, отражающие функциональное состояние сосудистого русла, так и параметры, характеризующие структурный статус сосудов.

Использование анализа выживаемости позволило выявить предикторы недостаточного ответа на лечение с использованием УНКП. Это стало одной из предпосылок разработки алгоритма выбора режима лечения УНКП у пациентов с ХСН ишемической этиологии с учетом их исходных клинических характеристик. Выбор наиболее эффективного протокола УНКП при коморбидности дал возможность персонализировать подходы к лечению пациентов с ХСН ишемического генеза. Длительный период наблюдения позволил определить изменение ключевых предикторов недостижения неблагоприятных клинических исходов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Основное научное значение диссертации Лишуты А.С. заключается в доказательстве эффективности включения УНКП в комплексном лечении пациентов с ХСН ишемической этиологии. Добавление УНКП к оптимальной медикаментозной терапии пациентов с ХСН ишемического генеза убедительно продемонстрировало значимое положительное влияние как на клинический статус, толерантность к физической нагрузке и систолическую функцию сердца, так и на структурно-функциональные параметры сосудистого русла, играющих одну из ведущих ролей в патогенезе ХСН. Это дает основание существенно

расширить фундаментальные знания о механизмах формирования и прогрессирования ХСН. Наглядно продемонстрированная высокая приверженность пациентов к лечению УНКП открывает новые перспективы в повышении эффективности реабилитации с более широким охватом данной когорты пациентов.

Регулярное лечение УНКП и большая длительность наблюдения (36 месяцев) доказали эффективность этого метода в улучшении параметров, отражающих структурное состояние сосудистого русла пациентов. В работе научно обоснована целесообразность проведения 2х курсового лечения УНКП у пациентов с ХСН ишемической этиологии, чего не наблюдалось в ранее проведенных исследованиях. Включение УНКП в комплексное лечение пациентов с ХСН не только может повышать их физическую работоспособность и качества жизни, но значимо снижать частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Особенностью работы явилось оценка эффективности и безопасности применения УНКП у пациентов ХСН с разными сопутствующими заболеваниями. Тщательный анализ результатов лечения пациентов с ХСН в зависимости от сопутствующих заболеваний продемонстрировал эффективность добавления УНКП при сахарном диабете, ожирении, хронической болезни почек. Включение УНКП в схему лечения полиморбидных пациентов с ХСН существенно повышает качество оказываемой медицинской помощи.

Полученные результаты заставляют задуматься о возможных системных (сосудистых и тканевых) эффектах УНКП, роль которых в предотвращении неблагоприятных событий при длительных наблюдениях существенно возрастает. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Перспективным для практической кардиологии является изучение эффективности альтернативных протоколов УНКП, продемонстрировавших за период 12 месяцев не меньшую, а в даже бóльшую эффективность по сравнению со стандартными протоколами лечения. При этом применение данных протоколов лечения приводит не только к более выраженным кардиальным и сосудистым

эффектам, но и становятся более значимыми в предотвращении неблагоприятных клинических исходов. Долгосрочную эффективность альтернативных протоколов УНКП еще предстоит изучить, но и уже продемонстрированные в работе возможности их применения существенно расширяют возможности лечения кардиологических пациентов, в частности больных с ХСН и ИБС.

Внедрение в клиническую практику оценки изменения (траектории) сосудистых параметров при лечении УНКП представляется перспективным способом прогнозирования эффективности проводимого лечения, что важно для прогноза пациентов с ХСН.

В представленном исследовании метод УНКП, как компонент комплексного лечения, зарекомендовал себя как эффективный метод лечения пациентов с ХСН ишемического генеза, обладающая высоким потенциалом в оптимизации ведения пациентов со сниженным функциональным резервом, в частности при ХСН. С учетом эффектов УНКП возможно изучение эффективности этого метода у пациентов с различным генезом снижения функционального резерва и сосудистых нарушений.

Практические рекомендации настоящего исследования, несомненно, найдут применение уже в настоящее время не только в практической кардиологии, но и в других направлениях медицины. Научные результаты диссертационного исследования могут найти отражение в учебном процессе ординаторов и аспирантов кардиологического и терапевтического профиля. На данный момент данные, полученный Лишутой А.С. используются в учебном процессе кафедры госпитальная терапия №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для ординаторов по направлениям подготовки «Терапия» и «Кардиология», аспирантов по специальностям «Кардиология» и «Внутренние болезни». Практические рекомендации внедрены в лечебный процесс в Клинике госпитальной терапии №1 Университетской клинической больницы №1. Проводится курс дополнительного профессионального

образования врачей по освоению принципов применения УНКП в клинической практике.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенной диссертационной работы соответствуют области исследования специальности – пункту 3 [заболевания коронарных артерий сердца], 6 [атеросклероз] и 14 [медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями].

Полнота освещения результатов в печати

Автором подготовлено 13 публикаций, включая 12 статей, отражающих основные результаты диссертации в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России - 4, в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus и PubMed – 8 статей. Помимо этого, опубликован материал в сборниках конференций. Результаты научно-исследовательской работы доложены на российских и международных конференциях.

Диссертационная работа объемом 324 страницы включает введение, четыре главы, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список из 238 источников (67 отечественных и 171 зарубежный).

Оценка содержания диссертации

Диссертация Лишуты А.С. выполнена в классическом формате и включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа сопровождается 85 рисунками и 77 таблицами, что способствует наглядному представлению данных.

Во введении автор убедительно обосновывает актуальность темы, формулирует цели, задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Литературный обзор представлен детально и охватывает эпидемиологические аспекты и бремя ХСН ишемической этиологии в современном здравоохранении. В литературном обзоре отражен современный взгляд на ведение пациентов с ХСН ишемической этиологии с использованием медикаментозного лечения и инвазивных мероприятий, а также ограниченность долгосрочной эффективности этих подходов. Четко продемонстрирована значимость сосудистых нарушений (как крупных сосудов, так и микроциркуляторного русла) в патогенезе ХСН ишемической этиологии и необходимости их оценки у данной категории пациентов. С учетом указанных факторов (рост в популяции пациентов с рефрактерным течением ИБС, осложнившейся ХСН; ограниченная долгосрочная эффективность медикаментозных и инвазивных мероприятий; снижение качества жизни пациентов; недостаточная распространенность и приверженность немедикаментозному лечению; наличие генерализованных сосудистых нарушений) представлено обоснование внедрения немедикаментозных методов лечения пациентов с ХСН ишемического генеза и, в частности, УНКП. Особого внимания заслуживает комплексный анализ структурно-функциональных сосудистых нарушений со стороны крупных сосудов и микроциркуляции. Автор акцентирует внимание на необходимости воздействия у пациентов с ХСН ишемической этиологии на генерализованные сосудистые нарушения и патогенетически обосновывает возможность применения для их коррекции УНКП.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Автор подробно описывает критерии формирования групп наблюдения, наглядно представляет дизайн исследования, несмотря на некоторую его сложность. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН ишемической этиологии (210 человек) представлена достаточно детально. Сильными сторонами диссертационной работы являются проспективный характер исследования, наличие рандомизации и группы плацебо-контроля, а также достаточно большая

для данного типа работ когорта пациентов, проходивших обследование и длительное наблюдение на фоне проведения УНКП. Особого внимания заслуживает описание современных статистических методик, использовавшихся для обработки полученных результатов, а также количество выполненных пациенто-часов УНКП – 26695, что превосходит большинство известных, в том числе многоцентровых, исследований.

Третья глава содержит результаты собственных исследований, изложенные в соответствии с поставленными задачами. Раздел включает подробную клиническую характеристику исследуемых групп, позволяющую оценить репрезентативность выборки и понять трудности лечения этих пациентов (медикаментозное лечение и реваскуляризация). Достаточно подробно изучена связь клинических характеристик пациентов и параметров лечения с наблюдаемыми клиническими исходами. Представлен анализ выживаемости пациентов в зависимости от применяемого протокола УНКП, а также от наличия сопутствующих заболеваний. Данная глава наглядно дает представления об объеме проделанной автором работы и объективных сложностях ее проведения.

В разделе обсуждения автор проводит глубокий критический анализ полученных результатов, сопоставляя их с данными, полученными в других исследованиях, демонстрируя глубокое и многостороннее понимание изучаемой темы.

Заключение представляет собой краткое резюме работы, в котором автор представляет основные полученные результаты и намечает перспективные направления для дальнейших исследований, а также предлагает решения, которые являются актуальными для практической кардиологии в настоящее время. Выводы диссертации логичны, обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают современные потребности в области кардиологии и базируются на результатах исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, отражая ключевые аспекты проведённого исследования. Автор чётко и логично излагает результаты работы, обеспечивая ясность и понятность выводов. Таким образом, автореферат успешно выполняет свою функцию обобщения научной значимости и практической ценности диссертационного труда.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация обладает рядом существенных достоинств, включая глубокую проработку темы, актуальность поднятых вопросов и убедительное обоснование полученных результатов. Диссертация написана грамотным научным языком и оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура работы выдержана, материал изложен в логичной последовательности, сопровождается достаточным количеством табличного и графического материала, что облегчает понимание представленной информации. Принципиальных замечаний, влияющих на общую положительную оценку диссертационной работы Лишуты А.С., нет.

Однако, возникли вопросы, не снижающие высокую научно-практическую ценность работы:

1. Как изменялась медикаментозная терапия в процессе 12 и 36 месячного наблюдения за пациентами?
2. Какие факторы могли повлиять на улучшение клинического статуса (по шкале ШОКС) и снижение частоты приступов стенокардии (хотя малое, но достоверное) у пациентов из группы плацебо-контроля, получавших только медикаментозную терапию.

Заключение

Диссертационная работа Лишуты Алексея Сергеевича «Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональное состояние сосудов у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой,

предлагающей решение важной научной проблемы – оптимизации немедикаментозного лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии за счет применения усиленной наружной контрпульсации в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, что имеет важное значение для специальности кардиология.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р, (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24.05.2024 г.) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Лишута Алексей Сергеевич достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20. Кардиология.

Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессор,
руководитель отдела реабилитации и вторичной
профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

М. Г. Бубнова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Бубновой М.Г. заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ терапии
и профилактической медицины»
Минздрава России, к.м.н.



Е.А. Поддубская

« 14 » 10 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение * «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990 г. Москва, Петровверигский пер., д. 10, стр.3
Телефон: +7 (495) 623-86-36, факс: +7 (495) 621-01-22,
e.mail: gnicpm@gnicpm.ru, сайт: www.gnicpm.ru