ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20. Кардиология), профессора, академика Российской академии наук, заместителя директора Университетской клиники Медицинского научно-образовательного института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Мацкеплишвили Симона Теймуразовича 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», представленную 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

Несмотря на давность изучения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до сих пор остается глобальной проблемой здравоохранения, что обусловлено ее высокими распространенностью и уровнем смертности, а также негативным влиянием на продолжительность и качество жизни пациентов. Это обусловлено тем, что ХСН является конечным этапом развития всех заболеваний в рамках сердечно-сосудистого континуума, многофакторностью ее развития, сопряженного с нарушением работы всех органов и систем. Одной из ведущих причин ХСН со сниженной и промежуточной фракцией выброса является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По одному из определений клинических рекомендаций ХСН является «синдромом, развивающимся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающим в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся жалобами: одышкой, слабостью, сердцебиением и повышенной утомляемостью и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме (отечным синдромом)». В патогенезе развития и прогрессирования ХСН большое внимание уделяется сосудистым нарушениям, как на уровне крупных сосудов, так и на уровне

микроциркуляции. Ограниченность влияния медикаментозного лечения и инвазивных мероприятий на сосудистые нарушения, особенно на перфузию органов и систем, требуют внедрения методов лечения, которые могут эффективно дополнить уже существующие лечебные стратегии. Дополнительными факторами, затрудняющими проведение лечения данной категории пациентов, являются часто встречающиеся у них различные коморбидные состояния, такие как ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) может представлять метод лечения, влияющий на основные патогенетические звенья ХСН ишемического генеза, а именно на недостаточную перфузию тканей, в том числе миокарда, и систолическую дисфункцию сердца. Данные эффекты обусловлены работой внешнего устройства, поэтому не сопровождаются дополнительной нагрузкой на левые отделы сердца. Основными мишенями УНКП при ХСН ишемического генеза являются стенозированное коронарное русло, нарушенная перфузия тканей, сниженная сократительная способность миокарда, а также хроническая детренированность таких пациентов. Проведено достаточно много исследований УНКП у пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью. Однако большинство исследований УНКП были направлены на изучение клинических и кардиальных эффектов, были нерандомизированными, немногочисленными и изучали эффективность данного метода, в том числе долгосрочную, после однократного курсового лечения по стандартному протоколу. В то же время данных по эффективности долгосрочного регулярного лечения пациентов с ХСН с использованием УНКП крайне мало, а сведения о долгосрочном влиянии такого лечения на состояние сосудистого русла отсутствуют.

Таким образом, диссертационная работа Лишуты Алексея Сергеевича, посвященная изучению долгосрочных сосудистых эффектов УНКП у пациентов с ХСН ишемического генеза, представляется крайне актуальной.

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Лишуты А.С. определяются четко спланированным дизайном исследования, что указывает на ясность и логичность представленных материалов. Объем клинического материала достаточен для обнаружения закономерностей. Всего в исследование включено 210 пациентов со сниженной и промежуточной фракцией

выброса левого желудочка. В 12-месячном этапе при сравнении с плацебо-контрпульсацией и альтернативными протоколами участвовало 210 человек, в 36-месячном этапе – 118 пациентов. Сильными сторонами исследования являются его рандомизированный характер, наличие группы плацебо-контрпульсации, сравнение с эффективностью альтернативных протоколов УНКП и оптимальное количество проведенных клинических, лабораторных и инструментальных, в том числе сосудистых исследований. Применение автором необходимых методов статистического анализа данных исследования с включением корреляционного анализа, анализ выживаемости, логистического регрессионного анализа значительно повышает научную ценность результатов. Следует отметить высокую степень обоснованности выводов и рекомендаций, которые представлены в диссертации. Практические рекомендации, предложенные автором, основаны на глубоком понимании проблематики и практических задач, которые стоят перед кардиологическим сообществом. Таким образом, представленная диссертация отличается высоким уровнем обоснованности результатов, выводов и рекомендаций.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность исследования основана на достаточно большой и репрезентативной выборке, длительном периоде наблюдения с оптимальной частотой обследований, обеспечивающих статистическую значимость полученных результатов, что критически важно для формулировки выводов. Тщательно продуманный дизайн исследования и применение необходимых методов статистической обработки полученных данных позволили сформулировать более точные выводы о взаимосвязях параметров УНКП и наблюдаемыми клиническими, кардиальными и сосудистыми эффектами. Исследование проведено с применением двухэтапной рандомизации пациентов с сердечной недостаточность в группы лечения УНКП, что позволило сравнить эффективность различных режимов УНКП с плацебо-контрпульсацией на первом этапе и долгосрочные эффекты стандартного протоколов лечения, проводимого с различной частотой – на втором этапе.

В диссертационной работе Лишуты А.С. проведен глубокий анализ существующей научной литературы, что позволило выявить недостатки в уже проведенных работах по изучению эффективности УНКП и сформулировать новые исследовательские гипотезы. В настоящем исследовании впервые проводилось изучение сосудистых эффектов долгосрочного комплексного лечения с добавлением УНКП у полиморбидных пациентов с сердечной недостаточностью ишемического

генеза, а также сравнение лечения с применением стандартных протоколов УНКП с альтернативными протоколами и плацебо-контрпульсацией. Полученные результаты предлагают новый подход к выбору протокола лечения УНКП у пациентов с ХСН ишемического генеза на основе их исходных клинических характеристик. Применение у пациентов с наличием факторов, связанных со снижением эффективности УНКП, более интенсивных режимов лечения способно существенно повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий. Данных подход важен для разработки новых способов персонализированного лечения. Впервые продемонстрирована смена роли динамики изучаемых параметров как предикторов успешного лечения – с улучшения клинических и кардиальных параметров в течение первых 12 месяцев на улучшение сосудистых параметров через 24-36 месяцев. В отличие от предшествующих работ, которые ставили своей задачей изучение эффектов однократного курса УНКП, в настоящем исследовании применен новый подход, а именно, регулярное ежегодное проведение лечение с использованием УНКП с оценкой не только клинических и кардиальных, но и сосудистых эффектов. Подобный подход позволяет глубже взглянуть на фундаментальные основы патогенеза сердечной недостаточности и применяемые терапевтические стратегии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автор всесторонне изучил проблему лечения пациентов с ХСН ишемического генеза с применение УНКП. Особый интерес представляют полученные данные в отношении динамики параметров, отражающих структурно-функциональное состояние сосудистого русла, а также очередность их появления. Результаты, полученные в ходе исследования, подчеркивают важность сосудистых нарушений в патогенезе сердечной недостаточности, а также возможность влиять на них с помощью УНКП. В первую очередь регистрировались значимые изменения параметров, характеризующих функциональное состояние сосудов – уже в течение первых месяцев исследования. Значимая динамика параметров структурного статуса сосудов начинали отмечаться на 2-3-й годы наблюдения.

При наличии у пациентов факторов, связанных с бóльшим риском развития неблагоприятных событий, выбор более интенсивных протоколов УНКП ассоциировался с улучшением прогноза этих пациентов. Автором продемонстрировано, что применение протоколов УНКП с бóльшим ежегодным количеством часов значимо превосходит традиционно применяемое однокурсовое лечение как по влиянию на клинические, так и на кардиальные и сосудистые

параметры, а также на возникновение неблагоприятных событий. Применение любого из протоколов УНКП значимо превосходило по эффективности sham-контрпульсацию. Полученные данные согласуются с данными предшествующих работ, подтвердивших эффективность добавления УНКП к оптимальной медикаментозной терапии пациентов с ИБС, в том числе осложненной сердечной недостаточностью. Таким образом, результаты настоящего исследования являются дополнительным подтверждением эффективности применения УНКП в лечении пациентов с ХСН, что указывает на необходимость дополнительных исследований комплексного подхода к лечению сердечной недостаточности, а также ее патогенеза.

Полученные автором данные представляют собой значимый этап совершенствования персонализированного подхода к лечению сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, сердечной недостаточности, что является приоритетным направлением практического здравоохранения. Не исключено, что УНКП в будущем займет твердые позиции среди методов лечения пациентов кардиологического профиля. УНКП позволяет оптимально дополнить медикаментозное лечение пациентов с ХСН ишемического генеза, особенно у лиц, которым проведение реваскуляризации противопоказано или неэффективно. Совершенствование протоколов УНКП и изучение их эффектов способно не только повысить эффективность проводимых лечебных мероприятий в рамках персонализированного подхода к ведению пациентов с ХСН, но и расширить спектр возможных показаний к ее применению. Безусловно, для оценки эффективности и безопасности данной лечебной стратегии необходимы дальнейшие исследования, что открывает новые возможности для будущего развития этого направления.

Подводя итог, можно сказать, что диссертационная работа Лишуты А.С. имеет высокую научную и практическую значимость и заключается в разработке алгоритмов выбора протоколов лечения УНКП с учетом исходных клинических характеристик пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза с целью повышения эффективности ведения таких пациентов и улучшения их прогноза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области

исследования специальности, конкретно пунктам паспорта кардиологии 3, 4, 14 (заболевания коронарных артерий сердца; атеросклероз; медикаментозная и немедикаментозная терапии, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Полнота освещения результатов в печати

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России; 8 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, также обзорные статьи, описание клинического случая, публикации в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 324 страницах машинописного текста и состоит из введения и четырех глав: обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты и обсуждение; а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 238 источников, из которых 67 отечественных и 171 зарубежный. Использование таблиц и иллюстраций наглядно представляет основные идеи и результаты проведенного исследования.

Во введении автор аргументировано доказывает актуальность настоящей работы, формулирует её цели, задачи, научную новизну и практическую значимость.

Литературный обзор изложен подробно, и полно отражает современные представления о патогенезе ХСН ишемического генеза, возможных сосудистых нарушениях и методах их оценки, лечебных стратегиях и существующих проблемах в ведении пациентов данной категории. Необходимо отметить комплексный подход к анализу современных данных о патогенезе нарушений со стороны сосудистого русла – как крупных сосудов, так и микроциркуляции у пациентов с сердечной недостаточностью, осложнившей течение ИБС. Автор уделяет большое внимание методам оценки структурно-функционального состояния сосудов, в частности компьютерной видеокапилляроскопии, пальцевой фотоплетизмографии, аппланационной тонометрии, что важно для целостного понимания течения болезни, а также для разработки лечебных стратегий, направленных на замедление прогрессирования ХСН. Обобщая данные, полученные в ходе ранее проведенных

работ, автор логично подводит к целесообразности проведения настоящего исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, изложены критерии формирования изучаемых групп, представлен дизайн всех этапов исследования. Приводится подробная клиническая характеристика обследованных пациентов (210 человек). К преимуществам исследования можно отнести проспективный его характер, достаточно большую для подобных работ когорту, наличие рандомизации и группы контроля (sham-контрпульсация), достаточного объема обследования, включая сосудистые методики, и, конечно, длительный период наблюдения, на протяжении которого пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение с добавлением УНКП. Особое внимание обращает на себя детальное описание методов статистического анализа, применявшихся для обработки полученных данных.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований, изложенных в соответствии с поставленными задачами. Необходимо отметить последовательность изложения полученных результатов, несмотря на многоэтапность дизайна, что представляется логичным и обоснованным. Несомненным достоинством работы является сравнение стандартных протоколов лечения УНКП с альтернативными, что является новаторским. Также внимания заслуживает оценка эффектов УНКП в зависимости от наличия того или иного коморбидного состояния – ожирения, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек. Такой подход, с учетом разнородности популяции пациентов с ХСН позволяет расширить возможности применения данного метода лечения.

В обсуждении полученных результатов автор проводит детальный анализ выполненной работы, сопоставляя полученные данные с результатами работ других авторов, излагает комплексный взгляд на рассматриваемые вопросы, что способствует критическому осмыслению полученных результатов.

Заключение представляет собой резюме результатов проведенной работы, в котором автор предлагает ценные идеи для будущих исследований и решения для практической кардиологии.

Выводы диссертации обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации соответствуют результатам и учитывают те потребности в области кардиологии, которые широко обсуждаются последние годы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Представленные в автореферате результаты исследования, отражают ключевые аспекты научной новизны и практической значимости работы. Автореферат оформлен в традиционном стиле, его содержание в полной мере соответствует основным положениям диссертации и содержит выводы, которые логично вытекают из полученных результатов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация тщательно структурирована и логически организована, что делает ее понятной и удобной для восприятия. Использование рисунков и таблиц визуализирует ключевые моменты и помогает пониманию, полученных результатов. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации Лишуты А.С. не имею.

Заключение

Диссертационная работа Лишуты Алексея Сергеевича на тему «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 лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца, с разработкой алгоритма выбора оптимального режима усиленной наружной контрпульсации в зависимости от исходного клинического статуса пациента, что имеет важное значение для кардиологии.

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.

Заместитель директора
Университетской клиники МНОИ
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»,
академик РАН,
доктор медицинских наук (3.1.20 Кардиология), профессор

С. Т. Мацкеплишвили

Подпись доктора медицинских наук, профессора С.Т. Мацкеплишвили
удостоверяю

Ученый секретарь Университетской клиники
МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова,
д.м.н, профессор Я.А. Орлова

«13» 10 2025г.