

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию**

**Ковыршиной Елены Евгеньевны на тему «Нарушения ритма сердца у  
больных с хронической ишемической болезнью сердца  
в сочетании с хронической болезнью почек»,  
представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

### **Актуальность темы**

В представленной диссертационной работе рассмотрена одна из актуальных проблем современной медицины. В настоящее время установлено, что нарушение функции почек ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), кальцификацией клапанного аппарата сердца и сердечной недостаточностью, являющихся ведущей причиной смерти при данной патологии. В эпидемиологических исследованиях последних лет доказано, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний растет параллельно со снижением функции почек. На сегодняшний день уже является классикой увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, что описано как состояние «ускоренного развития атеросклероза».

Появление «хронической болезни почек» (ХБП) в качестве одной из самостоятельных нозологических форм является одной из наиболее сложных проблем современной медицины. Однако, несмотря на значительное увеличение популяции данных пациентов, вопросы, касающиеся взаимодействия почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, изучены недостаточно. В частности, требуют дальнейшего изучения вопросы прогрессирования атеросклероза на фоне данной патологии и дальнейшего ведения пациентов с ИБС на ранних стадиях почечной дисфункции. Имеются



противоречивые данные относительно того, является ли почечная недостаточность независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также практически не исследовался вопрос о самостоятельной прогностической роли нарушений ритма сердца у больных ХБП.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертантом сформулирована цель работы – у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП улучшить прогнозирование нарушений ритма сердца (НРС) и подходы к медикаментозной коррекции пароксизмальной и персистирующей ФП. Поставленные задачи позволяют достичь цели исследования.

Обзор литературы в диссертационной работе изложен грамотным научным языком, логичен и обоснован. Анализируя литературные источники, диссертант показал, что проблеме ФП при ХБП посвящены лишь единичные научные работы. Распространенность ФП при сниженной функции почек достигает 10-25 %. В то же время, практически отсутствуют данные об особенностях форм ФП у больных с ХБП, не представлена информация о связи ФП с этиологией и характером ХБП. В литературном обзоре достаточно подробно приведены современные стратегии контроля (восстановления) ритма сердца у пациентов с ФП, их достоинства и недостатки.

Анализ обзора литературы позволяет сделать вывод о компетентности автора по изучаемой проблеме и глубокой проработке литературных источников.

Согласно разделу «Методы исследования и характеристика больных», диссертационная работа базировалась на данных, полученных при проспективном наблюдении 139 больных хронической ИБС в сочетании с



ХБП. Длительность проспективного наблюдения составила от 2 до 8 лет. В группу контроля вошли 35 здоровых лиц. Диагноз ИБС и ХБП устанавливали по результатам общепринятых стандартизированных клинико-функциональных методов исследования. Следует отметить применение автором современных высокоинформативных методов оценки суточного мониторирования ЭКГ и изучения сердечной гемодинамики, которые базировались на использовании современной медицинской аппаратуры, что позволяет сделать вывод о высокой достоверности полученных результатов исследования. Диссертантом проведено проспективное изучение эффективности и безопасности противоаритмического препарата III класса – дронедарона у 31 больного хронической ИБС в сочетании с ХБП, осложненной пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

Протокол исследования заключался в дополнении к стандартной терапии больных препарата дронедарона в фиксированной дозе – по 400 мг 2 раза в сутки. Продолжительность приема данного препарата составила 1 год. Периодически, в соответствии с протоколом, проводился контроль клинико-функциональных показателей и оценка переносимости препарата.

Статистическая обработка материала проведена с применением стандартных статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1», «MedCalc 11.6» и авторской программы «MedStat». Данный пакет программ математико-статистической обработки материала исследований достаточен для получения обоснованных и достоверных результатов.

Глава 3 диссертации посвящена результатам клинико-функционального обследования больных с ФП. Приведен подробный клинико-функциональный анализ и сопоставление групп обследованных пациентов в зависимости от степени гипертрофии миокарда, дилатации левого предсердия, степени артериальной гипертензии и других факторов.

Глава 4 посвящена оценке эффективности и безопасности дронедарона у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП. Дронедарон, сходный



по своей структуре с амиодароном, отличается отсутствием двух атомов йода и наличием метилсульфонамидной группы. Первое из этих изменений позволило минимизировать влияние на щитовидную железу, второе – снизить липофильность, уменьшив период полувыведения препарата до 25–30 ч и его накопление в тканях, снизив экстракардиальную токсичность, характерную для амиодарона. Кроме того, дронедазон характеризуется значительно меньшим взаимодействием с варфарином. Доказательства положительных свойств дронедазона продемонстрированы в ряде многоцентровых исследований.

Диссертант в данном разделе работы представил данные проспективного исследования эффективности и безопасности дронедазона у больных с хронической ИБС в сочетании с ХБП (при сохранной и умеренно сниженной функции почек), осложненной пароксизмальной или персистирующей ФП. Результаты этих исследований подтверждают научную новизну работы. Особый интерес вызывают следующие результаты работы. Так, при проспективном наблюдении от 12 до 19 месяцев (в среднем –  $12,9 \pm 1,5$  месяца) ни в одном из случаев (как на момент начала этого исследования, так и в процессе проспективного наблюдения) не было установлено уровня скорости клубочковой фильтрации менее  $30 \text{ мл/мин/м}^2$  и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40%, брадикардии с частотой менее 55 в минуту, атриовентрикулярных блокад II-III степеней, синдрома слабости синусового узла, наличия тяжелых поражений печени.

Особый интерес вызвала установленная тенденция к уменьшению среднего значения размера левого предсердия (с  $4,19 \pm 0,31$  см до  $4,12 \pm 0,27$  см), хотя она и не достигла статистической значимости, но на нее следует обратить внимание в будущих исследованиях.

Также интересен установленный факт достоверного снижения количества желудочковых экстрасистол (от  $454,9 \pm 351,6$  до  $160,9 \pm 312,2$  в сутки,  $p < 0,05$ ) и суправентрикулярных экстрасистол.



В данном разделе диссертации автор приводит ряд клинических наблюдений эффективного применения лечебной тактики, включавшей дронедазон. Дронедазон оказался безопасным и эффективным препаратом, обеспечивающим адекватный лечебный эффект у подавляющего большинства пациентов – 90,3%.

Пятая глава диссертации посвящена установлению факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и критериев эффективности дронедазона. Диссертант установил следующие закономерности. Так, выявлена достоверная связь вариантов ритма сердца (с развитием или прогрессированием жизнеопасных желудочковых НРС или без таких нарушений ритма) с возрастом больных ( $\chi^2 = 14,81$ ;  $p < 0,001$ ); перенесенным инфарктом миокарда ( $\chi^2 = 18,20$ ;  $p < 0,001$ ); исходными уровнями ФВ ЛЖ ( $\chi^2 = 13,92$ ;  $p < 0,01$ ); состоянием функции почек ( $\chi^2 = 12,66$ ;  $p < 0,05$ ); исходными уровнями индекса конечно-диастолического объема ЛЖ ( $\chi^2 = 14,91$ ;  $p < 0,05$ ); уровнями массы миокарда ЛЖ ( $\chi^2 = 10,94$ ;  $p < 0,05$ ) и наличием сахарного диабета 2 типа ( $\chi^2 = 11,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Абсолютный риск развития жизнеопасных желудочковых НРС установлен в группе больных, имевших ИБС с ХБП. Риск связан с перенесенным инфарктом миокарда, исходными уровнями ФВ ЛЖ  $< 50\%$ , наличием ХБП 3 стадии, исходными уровнями индекса конечно-диастолического объема  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup> и наличием выраженной гипертрофии ЛЖ.

Диссертант установил, что факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической ИБС с ХБП, осложненной ФП, явились: возраст  $\geq 65$  лет; исходный размер левого предсердия  $\geq 45$  мм; количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ ; исходное наличие ХБП 3 стадии.

Проведенный статистический анализ позволил автору установить критерии эффективности дронедазона у больных с хронической ИБС и ХБП,



имеющих пароксизмальную или персистирующую форму ФП. Ими явились исходный размер левого предсердия  $< 42$  мм; исходный уровень креатинина сыворотки крови  $\leq 140$  мкмоль/л; отсутствие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному и псевдонормальному типу; уменьшение минимальной и/или максимальной и/или средней частоты сердечных сокращений на фоне приема дронедарона на 10% и более от исходной.

В главе «Анализ и обобщение полученных результатов» диссертант подробно описывает результаты исследований других авторов по сходной тематике, вступая с ними в заочную дискуссию, приводит в качестве обоснования результаты собственных исследований и выявленных закономерностей.

#### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В разделе «Анализ и обсуждение результатов исследования» представлен анализ полученных результатов, что позволило сделать автору исчерпывающе обоснованные выводы, которые подтверждают правильность первоначальной гипотезы. Выводы соответствуют поставленным задачам.

Список использованных источников литературы включает в себя 246 работ, из которых 75 на русском и украинском языке и 171 – иностранных авторов.

Автором диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 2 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, 2 статьи опубликованы самостоятельно.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым ВАК ДНР к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В то же время, в порядке обсуждения, хотелось бы получить от диссертанта ответы на следующие вопросы:



1. Почему используя современные и информативные методы функциональной диагностики – мультиспиральную компьютерную томографию и суточное мониторирование ЭКГ и подвергая их результаты математико-статистическому анализу, диссертант не выявил среди них информативные и прогностически значимые показатели и критерии, которые могли бы стать дополнительными факторами риска развития осложнений у больных хронической ИБС с ХБП или прогноза эффективности лечения дронедароном?

2. Считает ли диссертант, что в его работе в полной мере были соблюдены базовые требования к проведению проспективных исследований, касающихся установлению ранее неизвестных свойств препарата дронедарона ?

3. В чем заключается новизна выявленных факторов риска (перенесенный инфаркт миокарда, исходные уровни ФВ ЛЖ < 50%, исходное наличие ХБП 3 стадии, исходные уровни индекса конечно-диастолического объема ЛЖ  $\geq 80$  мл/м<sup>2</sup>, наличие выраженной гипертрофии ЛЖ) как факторов риска развития или прогрессирования жизнеопасных желудочковых НРС у исследуемой группы больных?

В чем заключается новизна факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у исследуемых больных (возраст  $\geq 65$  лет, исходный размер левого предсердия  $\geq 45$  мм, количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$ , исходное наличие ХБП 3 стадии)?

4. Считает ли диссертант, что «практические рекомендации» по результатам выполненной диссертационной работы носят несколько декларативный и общеизвестный характер ?

#### **Заключение**

Диссертационная работа Ковыршиной Елены Евгеньевны «Нарушения ритма сердца у больных с хронической ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической болезнью почек» посвящена актуальной проблеме



медицины и является завершённым научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению и методическому уровню работа Е.Е. Ковыршиной соответствует критериям, установленным п.2.2 Положения о присуждении ученых степеней предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

**Официальный оппонент:**

д.мед.наук, ст.науч.сотр.,  
 начальник оперативно-медицинского отдела  
 Департамента государственной военизированной  
 горноспасательной службы  
 Министерства по делам гражданской обороны,  
 чрезвычайным ситуациям и ликвидации  
 последствий стихийных бедствий  
 Донецкой народной республики  
 Адрес: 83048 Донецк, ул. Артема 157,  
 тел. (062) 311-40-19  
 E-mail [gvgss.dn@mail.dnmchs.ru](mailto:gvgss.dn@mail.dnmchs.ru)

 Черкесов В.В.

Черкесов В.В. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись Черкесова Владимира Владимировича  
 Заверяю

Врио директора Департамента ГВГСС  
 МЧС ДНР



Коробкин С.А.