

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук Рофиевой Халимы Шарифовны о научно-практической ценности диссертации Рахимова Джасура Джумабоевича на тему: «Стабильная стенокардия на фоне резистентной артериальной гипертонии: эффективность ишемического прекондиционирования», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность проблемы. В структуре хронических неинфекционных заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одно из ведущих мест. Проблема артериальной гипертонии (АГ) также остается наиболее актуальной в перспективе борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе, и ИБС. Своевременное достижение целевых уровней артериального давления (АД) у пациентов ИБС предупреждает прогрессирующее её течение и снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в настоящее время наблюдается учащение случаев повышения риска резистентности к терапии, и связанная с этим, большая частота резистентной артериальной гипертонии (РАГ), на фоне которой, усложняется профилактика прогрессирующего течения ИБС с развитием тяжёлых, нередко, летальных форм.

Отмечаемое заметное снижение уровня острой и отдаленной летальности от инфаркта миокарда (ИМ), можно объяснить увеличением применения реперфузионной терапии (проведение эндоваскулярных вмешательств, использование современных антитромботических препаратов и др.). Однако, широкое применение способов тромболизиса и ангиопластики позволило выявить ряд проблем реваскуляризации миокарда и установлен целый ряд факторов, ограничивающих проведение процедур полной реваскуляризации миокарда, в большей степени, связанные с ишемическо-реперфузионным повреждением миокарда.

Кроме того, несмотря на эффективность реваскуляризации миокарда у больных ИБС, ряд факторов (высокий риск периоперационных осложнений, высокая стоимость инвазивных вмешательств) указывают на необходимость активного поиска неинвазивных способов улучшения перфузии миокарда.

В этом отношении феномен ишемического preconditionирования (ИП) миокарда, достигаемый на фоне нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии, заслуживает углублённого изучения возможности широкого применения в клиническую практику его кардиопротективных воздействий. В экспериментальных исследованиях было установлено, что, уровень АТФ в миокарде уменьшался только во время первого короткого эпизода ишемии, а при последующих эпизодах ишемии АТФ уже не снижался, что способствовало предупреждению развития некроза в клетках миокарда. Таким образом, на фоне моделирования нескольких кратковременных эпизодов ишемии происходит активация процессов адаптации, позволяющих защитить миокард (эффект кардиопротекции) от повреждающего влияния более продолжительной ишемии в последующем. Такое состояние получило название - феномен *ишемического preconditionирования* [С.Е. Murry, R.В. Jennings, К.А. Reimer, 1986].

В связи с этим, клиническое изучение возможности применения кардиопротективных эффектов феномена ИП миокарда у пациентов стабильной стенокардией (СС) на фоне РАГ, считается перспективной и важной задачей кардиологии.

Научные положения, выводы и рекомендации соискателя фактически обоснованы, вытекают из анализа результатов 2-х этапного собственного исследования. Обоснованность и достоверность результатов, выводов и заключения обеспечивалось правильно выбранным направлением исследования, соответствием использованных методов поставленным задачам, комплексностью исследования, применением современных методов исследования и новых, доступных технологий, достаточным объемом материала, позволяющим получить статистически достоверные результаты,

теоретическим и практическим обобщением полученных результатов исследования. 370 пациентов молодого и среднего возраста с ИБС на фоне первичной АГ послужили фактическим материалом ретроспективного (первого) этапа исследования, посвящённой изучению частоты форм ИБС в зависимости от характера течения АГ (контролируемой АГ-КАГ и РАГ). На втором этапе исследования у 120 госпитализированных больных со СС 2-го функционального класса (ФК) на фоне АГ, проведено моделирование циклового ИП миокарда и сравнительное, контролируемое изучение у больных со СС на фоне КАГ и РАГ эффективности двух методов терапии: стандартной терапия (СТ) СС с *имитацией* ИП и комбинированной, с цикловым ИП миокарда, терапия (КТ).

Впервые проведенное в Республике Таджикистан (РТ) контролируемое исследование (на втором этапе) позволили установить, хорошую переносимость процедур ИП миокарда, отсутствие побочных эффектов, требующих прекращения сеансов ИП миокарда как на фоне КАГ, так и РАГ; рассматривать снижение частоты и длительности эпизодов ишемии миокарда или исчезновение приступов ишемии миокарда в установленных пациентами ситуациях при повторном ИП миокарда после отдыха, - как характерные признаки положительного влияния ИП миокарда.

Эффективность как СТ, так и КТ стабильной стенокардии на фоне КАГ и РАГ подтверждается позитивными сдвигами ряда клинических, холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) и велоэргометрических (ВЭМ) показателей к концу лечения. Установлено, что антиишемическая эффективность комбинированной терапии у пациентов СС *на фоне КАГ* более выражены.

У пациентов с РАГ нарастание дистанции по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ) была незначимой ($p < 0,05$), как при стандартной, так и при КТ, что указывает на недостаточность коронарного резерва миокарда. Доказано, что создание циклового дистанционного ишемического прекодиционирования миокарда повышает эффективность стандартной терапии стабильной

стенокардии, возникшей не только на фоне КАГ, но и РАГ, хотя эффективность применения ИП миокарда выше на фоне КАГ.

Научная новизна и практическая значимость диссертационной работы. Новизна полученных результатов состоит в том, что на первом этапе исследования впервые не только установлена частота разных форм ИБС на фоне АГ у пациентов молодого и среднего возраста, но и показано, что значимое учащение СС на фоне КАГ, обусловлено, главным образом, большой частотой 1-2 ФК СС, а общая частота тяжёлых форм ИБС (нестабильная стенокардия-НС и Q – ИМ) значимо преобладает у пациентов с РАГ, что характеризует данную форму АГ как фактор риска прогрессирующего течения сердечно-сосудистых заболеваний.

На втором этапе исследования впервые в Республике Таджикистан широко применен в клиническую практику метод моделирования ИП миокарда с комплексным изучением его кардиопротективных эффектов у пациентов со СС на фоне АГ. При анализе результатов, подтверждена возможность моделирования ИП миокарда у пациентов молодого и среднего возраста со стабильной стенокардией, возникшей не только на фоне КАГ, но и РАГ; доказана кардиопротективное влияние ИП миокарда у пациентов со СС на фоне АГ и подтверждена более выраженная эффективность ИП миокарда у пациентов с КАГ, при сравнении с группой пациентов с РАГ.

Отмечено, что кардиопротективные эффекты КТ (СТ с ИП миокарда) у пациентов со СС на фоне РАГ, характеризуются снижением ФК СС (на 35%; $p=0,0216$), уменьшением эпизодов ишемии миокарда (на 90%; $p=0,0031$); суммарной длительности эпизодов ишемии (на 84,9%; $p=0,0047$) и укорочением времени восстановления ЭКГ до исходной (на 23,1%; $p<0,0036$).

При сравнительном анализе клинических сдвигов к концу наблюдения впервые установлено, что: 1) случаи стойкого клинического исчезновения коронарного синдрома (болей или эквивалентов) и снижение её проявлений на 1ФК наблюдались, главным образом, в группе пациентов получивших

комбинированную терапию, вне зависимости от формы АГ; 2) у пациентов получивших комбинированную терапию, как на фоне КАГ, так и РАГ случаи повышения ФК СС не наблюдались.

Практическая ценность результатов исследования заключается в том, что: доказана необходимость рассмотрения РАГ - как фактора, повышающего риск развития тяжёлых форм ИБС; фактически обоснована возможность и безопасность применения доступного и эффективного метода кардиопротекции - ИП миокарда у пациентов со стабильной стенокардией на фоне РАГ; выделены факторы, влияющие на степень эффективности ИП миокарда у пациентов молодого и среднего возрастов.

Содержание диссертации и автореферата, их соответствие специальности по которой она представлена к защите. Диссертация состоит из 5 глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Работа содержит 35 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками. Библиографический указатель включает 208 источников, из них отечественных и стран СНГ – 78, зарубежных авторов -130.

Во введении освещается актуальность проблемы, цель, задачи исследования, приводится научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту. В целом, во введении научно обоснована целесообразность проведения у пациентов со СС на фоне не только КАГ, но и РАГ, комбинированной, с моделированием сеансов ишемического прекодиционирования миокарда, терапии.

В представленном автором обзоре литературы (1 глава) освещён анализ современных аспектов медико-социальной значимости ИБС, контролируемой и резистентной АГ, эффективность разных терапевтических подходов при СС у пациентов молодого и среднего возрастов при РАГ. Подробно освещён феномен ишемического прекодиционирования миокарда

и его кардиопротективное воздействие, с критическим анализом возможности её применения при СС на фоне РАГ.

В представленном автором **обзоре литературы** освещён анализ современных аспектов медико-социальной значимости ИБС, контролируемой и резистентной АГ, эффективность разных терапевтических подходов при СС у пациентов молодого и среднего возрастов при РАГ. Подробно освещён феномен ишемического прекондиционирования миокарда и его кардиопротективное воздействие, с критическим анализом возможности её применения при СС на фоне РАГ.

Глава 2 посвящена материалам и методом исследования, приведена характеристика и объём проведённых исследований. Подробно освещён методический подход, применённый при проведении первого (n=370 пациентов) и второго (n=120 пациентов) этапов исследования. Подробно изложены принципы применённых методов исследования. Методы исследования современные, информативные и позволяют оценить взаимосвязь между клиническими, гемодинамическими, ХМ ЭКГ с ТШХ и ВЭМ показателями. Объём исследования достаточен для получения статистически достоверных данных. Проведен адекватный статистический анализ материала проведена методом вариационной статистики с помощью прикладного пакета «Statistica 10.0»; проведен корреляционный анализ.

В третьей главе обобщены результаты: 1) ретроспективно этапа по изучению частоты форм ИБС у лиц молодого и среднего возрастов с АГ; 2) изложены результаты эффективности разных лечебных подходов: стандартной терапии с имитацией ИП и комбинированной, то есть, СТ с ИП миокарда терапии больных СС на фоне КАГ. По динамике результатов клинико-гемодинамических и инструментальных (ХМ ЭКГ с ТШХ и ВЭМ) исследований, установлено, что степень позитивных сдвигов при комбинированной терапии СС на фоне КАГ, - значимо выше, чем при стандартной терапии с имитацией ИП.

В четвёртой главе освещены результаты эффективности разных лечебных подходов у больных со стабильной стенокардией на фоне РАГ. Установлено, что на фоне комбинированной терапии пациентов молодого и среднего возрастов со стабильной стенокардией на фоне РАГ, наблюдаемая динамика результатов клинико-гемодинамических показателей (снижение ФК СС, нарастание дистанции по ТШХ), показателей ХМ ЭКГ (снижение ЧСС и желудочковых экстрасистол, значимое уменьшение эпизодов ишемии миокарда и их длительности) и ВЭМ (укорочение времени восстановления ЭКГ до исходной), - свидетельствует об эффективности применения ишемического прекондиционирования миокарда на фоне СТ.

Результаты сравнительной оценки степени эффективности разных лечебных подходов при СС на фоне КАГ и РАГ к концу наблюдения, свидетельствуют, что значимые положительные сдвиги особенно отчётливо отражаются на клинических показателях (снижение АД, выраженности клинических проявлений СС и хронической сердечной недостаточностью).

Таким образом, обоснована целесообразность проведения комбинированной, с моделированием циклов ишемического прекондиционирования миокарда, терапии у пациентов со СС на фоне не только КАГ, но и РАГ.

Обобщение проведённых исследований и обсуждение полученных результатов диссертационной работы проведено в главе **«Обсуждение результатов»**. Использованные диагностические методы исследования современны и позволяют получить объективную и достоверную информацию.

Выводы и практические рекомендации, подтверждены полученными результатами диссертационного исследования, отражают содержание работы и сформулированные задачи.

Результаты диссертационного исследования, его основные положения и выводы прошли апробацию в ряде международных научных форумах. В 12 опубликованных печатных работах освещены основные положения

диссертационной работы, из которых 4 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ.

Оценка диссертации и автореферата. Диссертация и автореферат диссертации содержат все основные положения, представленной к защите. Работа читается с интересом, написана с соблюдением определённой последовательности.

Рекомендации по использованию результатов. Предложения автора, вытекающие из результатов выполненной им диссертации, целесообразно внедрить в работу лечебно-профилактических учреждений Республики Таджикистан. Основные положения диссертации могут быть включены в учебный процесс для студентов высших медицинских учебных заведений и учреждений последипломного образования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет, вместе с тем, положительно оценивая диссертационное исследование Рахимова Джасура Джумабоевича, считаю целесообразным уточнить следующие вопросы:

1) С чем был связан выбор варианта ИП миокарда использованного Вами в данном исследовании?

2) Какие факторы могут снизить эффективность ИП миокарда и какие доступные подходы можно применить при отсутствии данного феномена для повышения чувствительности миокарда к ИП?

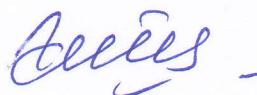
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Дж.Дж. Рахимова «Стабильная стенокардия на фоне резистентной артериальной гипертензии: эффективность ишемического прекондиционирования», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований решена важная научная проблема внутренних болезней - оценки кардиопротективных эффектов ишемического прекондиционирования и

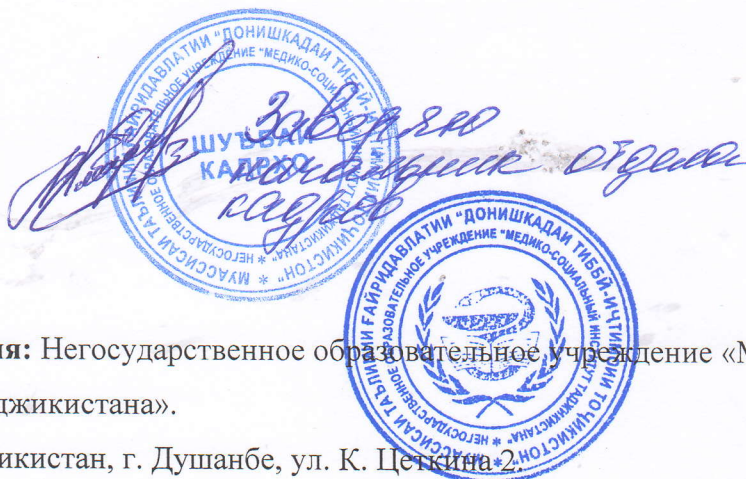
оптимизации лечебно-диагностических подходов у больных со стабильной стенокардией на фоне резистентной артериальной гипертензии.

Диссертационная работа обладает достаточной актуальностью, научной новизной и практической значимостью. По объему выполненных исследований и методическому подходу, вполне соответствует требованиям раздела 3, пунктов 31, 34 «Порядок присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент,
заведующая кафедрой внутренних болезней
НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана»,
кандидат медицинских наук



Рофиева Х.Ш.



Контактная информация: Негосударственное образовательное учреждение «Медико-социальный институт Таджикистана».

Адрес: Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. К. Цеткина 2.

Тел: +992 90-100-51-55

E-mail: dtit082020@gmail.com

06.09.2023г.