

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Елисеевой Людмилы Николаевны на диссертационную работу
Хестановой Мадины Сергеевны «Состояние костной ткани у больных
сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической
сердечной недостаточностью», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни.**

Актуальность темы диссертации

Кандидатская диссертация Хестановой Мадины Сергеевны «Состояние костной ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью» посвящена актуальной теме современности – особенностям развития, течения и возможностям терапии коморбидных состояний в терапевтической практике. Автором выбрана наиболее часто встречающаяся комбинация социально значимых и наиболее распространенных заболеваний, каждому из которых уделено много внимания в аспекте изучения патогенеза, формирования особых вариантов течения, разработке терапевтических рекомендаций. Действительно – артериальная гипертензия и ассоциированный с ней атеросклеротический процесс в сосудистой стенке изучены мировым кардиологическим сообществом достаточно хорошо. В рекомендациях всех стран указаны различные клинические ситуации, требующие особых подходов к терапии, однако, сочетание с явным остеопорозом и остеопеническими состояниями, как у мужчин, так и у женщин практически не изучены. Еще менее исследованным оказывается вопрос частоты и выраженности нарушений минеральной плотности костной ткани на фоне клинически выраженной хронической сердечной недостаточности. У пациентов с формированием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка наряду с имеющимися электролитными и гормональными нарушениями присутствуют признаки снижения физической активности,

уменьшения мышечной массы, да и постоянно применяемые лекарственные средства могут оказывать отрицательное влияние на прочность костной ткани. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз имеют много общих аспектов в патогенезе и клинической реализации, но указанная коморбидность практически не изучена, так же как и особенности гендерных влияний в отношении остеопороза в указанном сочетании наиболее распространенных заболеваний.

В последние годы обращается внимание на повышение риска остеопороза и связанных с ним переломов у пациентов с клиническими и субклиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний. С другой стороны, в дополнительном анализе исследования MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) было определено, что пациенты с остеопорозом имеют высокий риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности от них, причем степень риска увеличивается пропорционально тяжести остеопороза. Поэтому поиск методов возможной коррекции сразу двух состояний, наверно позволит улучшить прогноз выживаемости при социально значимых заболеваниях. Однако, пока еще неоднозначны результаты исследований по влиянию отдельных препаратов на совокупность указанных заболеваний.

Остеопороз и развитие связанных с ним переломов позвоночника и шейки бедренной кости являются социально значимой проблемой современности в связи с высокой экономической затратностью и потерей трудоспособности.

Интересны так же полученные в последние годы принципиально новые данные, свидетельствующие о полипотентных эффектах витамина Д, рецепторы к которому обнаружены во многих тканях, не являющихся для него традиционными. В частности, имеются сведения о более раннем развитии артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сахарного диабета на фоне дефицита витамина Д. Важно, что региональные значения

концентрации витамина Д и электролитного обмена, так же как и частоты распространения кардиваскулярных заболеваний и остеопороза могут значительно различаться.

Перечисленные выше аспекты позволяют считать диссертационную работу Хестановой М. С. «Состояние костной ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью» своевременной и актуальной. Целью представленной работы является уточнение патогенетических аспектов указанной сочетанной патологии и определение возможных путей их коррекции. Рецензируемое исследование можно считать пилотным, которое не только позволяет ответить на некоторые вопросы, отраженные в задачах исследования, но и открывает новые пути для оптимизации терапевтических воздействий на продолжительность жизни современных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это, по-видимому, поможет решить не только отдельные медицинские, но социальные проблемы современности.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным, для статистической обработки, количеством обследованных больных (114 больных с ХСН на фоне гипертонической болезни сочетанной с ИБС), в среднем возрасте 67,8 лет, проходивших лечение в кардиологическом отделении больницы СОГМА. Практически равное количество женщин и мужчин позволяет исследовать и гендерный аспект изучаемой патологии. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватными методами статистики, используемыми автором в исследовании.

Диссертация отличается тщательностью методологического подхода, определившего критерии включения и исключения из исследования. В

частности, не включались пациенты с сопутствующей патологией, могущей повлиять на ремоделирование костной ткани (заболевания эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системные заболевания соединительной ткани). Все больные основной группы имели клинически выраженные проявления ХСН (II стадия II и III ФК). Грамотно выбрана группа сравнения, включившая 34 практически здоровых человека, идентичных по полу и возрасту, среди которых так же были и мужчины и женщины.

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 139 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материала и методов исследования, главы собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 93 источника на русском и 162 – на иностранных языках. Работа хорошо иллюстрирована таблицами (33), рисунками (15), выписками из оригинальных историй болезни.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, аргументирует новизну полученных результатов, показывает её практическую значимость. В этом же разделе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые определены актуальностью проблемы и адекватны теме диссертации.

В обзоре литературы подробно описываются современные представления о вариантах развития и классификации остеопороза, даются понятия о строении костной ткани, ее составляющих и современных представлениях о регуляции ее метаболизма и методах диагностики. Особое внимание уделено предшествующим исследованиям о значении и регуляции метаболизма кальция, витамина Д и других показателей костного метаболизма в условиях здоровья и формирования остеопороза. Автором концептуально описаны вопросы диагностики остеопороза и значимости

каждого метода с акцентом на клиническую практику. Подробно, с глубоким пониманием проблемы, представлены данные о современных подходах к терапии остеопороза. Отмечена недостаточная информированность врачей и пациентов о факторах риска развития остеопоротических переломов. В обзоре литературы уделено внимание и предшествующим исследованиям по вопросу развития остеопороза у больных с сердечно-сосудистой патологией, проанализированы нерешенные вопросы указанной тематики.

Анализ материала представленного в обзоре подтверждает высокий квалификационный статус претендента.

Вторая глава традиционно посвящена клинической характеристике больных и методам исследования. Включенные в работу пациенты гипертонической болезнью в сочетании с хроническими формами ИБС (стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца) и выраженной хронической сердечной недостаточностью четко ранжированы по полу, давности заболеваний, тяжести ХСН, денситометрическим параметрам.

Важно, что автор использует современные и информативные методы исследования минеральной плотности костной ткани и костного метаболизма, учитываются традиционные биохимические анализы крови и мочи, выполняются стандартные инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭХО-КГ), а так же проводятся исследования для исключения другой сопутствующей патологии (УЗИ внутренних органов, рентгенография органов грудной клетки). Пациенты консультированы смежными специалистами неврологом, офтальмологом, гинекологом.

Для оценки состояния костной ткани применен метод остеоденситометрии с использованием аппаратуры экспертного класса (DXA на аппарате GeLunar DPX, США). Одновременно всем больным выполнено исследование маркеров костного метаболизма в сыворотке крови, включая содержания общего Са и витамина Д.

Тщательность и логическая последовательность изложения материала в этой главе характеризует автора как зрелого клинициста и вдумчивого исследователя.

В главе собственных исследований автором последовательно и скрупулезно описаны полученные данные. Установлено, что в целом по группе пациенты с ХСН имеют более низкие значения МПКТ, преимущественно в области бедра, причем наиболее достоверные отличия касались пациентов с более тяжелой ХСН. Интересно, что практически не выявлялись гендерные различия в МПКТ, но получены достоверные различия при анализе продолжительности сердечно-сосудистой патологии, наличия перенесенного инфаркта миокарда. Указанные данные позволили автору сделать аргументированный вывод о существенном вкладе тяжести ХСН в потерю прочности костной ткани у больных с сочетанной кардиологической патологией. Эта же мысль подтверждена при анализе выраженности систолической дисфункции и показателей плотности костной ткани.

Очень подробно анализируются особенности изменения концентрации кальция и витамина Д в исследуемых группах. Получены достоверные, с умеренной корреляционной связью, данные о зависимости концентрации витамина D и МПКТ у больных с тяжелой ХСН и показателями витамина D и общего Са в группе больных моложе 60 лет. Установлено так же ускорение костной резорбции при тяжелой ХСН с длительным периодом болезни. Эти результаты привлекают внимание клиницистов к поиску факторов риска переломов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Особый интерес и прикладное значение имеет раздел третьей главы, в котором анализируются результаты применения комбинированного препарата кальцецин адванс у пациентов с признаками нарушения минеральной плотности костной ткани на фоне комбинированной сердечно-сосудистой патологии. Полученные автором работы результаты позволяют

подтвердить эффективность применения лечебной дозировки препаратов кальция в сочетании с витамином Д и минеральным комплексом в профилактике потери костной ткани на фоне сочетанной кардиологической патологии и тяжелой ХСН, что имеет несомненный прикладной интерес.

В четвертой главе автор в сжатой форме представляет полученные результаты в аспекте обсуждения и анализа с предшествующими исследованиями. Материал этой главы характеризует диссертанта, как сложившегося исследователя с опытом клинической работы. Итогом работы стало формирование пяти выводов, которые соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы конкретно, содержат практическую информацию для внедрения результатов исследования в работы многопрофильных стационаров и поликлиник.

Новизна результатов диссертации

Научная новизна рецензируемой работы несомненна и заключается во впервые проведенном комплексном исследовании состояния костной ткани, кальциевого гомеостаза и маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с комбинированным поражением сердечно-сосудистой системы. Получены новые данные о патогенетическом влиянии тяжести и длительности сердечно-сосудистой патологии на развитие нарушений минеральной плотности костной ткани, которые не зависят от возраста и пола пациентов. Полученные данные характеризуют дополнительные риски формирования переломов в области шейки бедра у обследованной когорты больных. Автор обоснованы показания для использования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у обследованных больных и эффективность применения комбинированного препарата, содержащего соли кальция, витамина Д и микроэлементы в аспекте нормализации скорости костного ремоделирования. Полученные данные могут изменить существующие рекомендации по коррекции ХСН. Новизна

работы подтверждена так же получением приоритетных справок на заявленные изобретения: заявка № 2013147360/14(073596) от 23.10.2013г., заявка № 2013147359/15(073595) от 23.10.2013г.

Научно-практическая значимость результатов исследования и конкретные пути их использования

Результаты проведенных исследований имеют существенное научное и практическое значение, поскольку дополняют существующие представления о роли выраженных нарушений сократительной функции миокарда при комбинированной патологии сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия и ИБС) в развитии остеопороза, с преимущественной локализацией процесса в шейке бедра. Представленный материал позволяет авторам рекомендовать дополнительное использование остеоденситометрического исследования и препаратов, уменьшающих костную резорбцию для профилактики развития переломов у обследованной когорты больных.

Результаты исследования могут быть так же интересны для страховых компаний в аспекте экспертной оценки качества терапии и разработки объема необходимых медикаментозных вмешательств у больных с тяжелой сердечной недостаточностью на фоне комбинированной сердечно-сосудистой патологии.

Результаты исследования, представленные в диссертации, опубликованы в печатных работах, неоднократно докладывались на научных и международных научно-практических конференциях. Основные положения исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику кардиологического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии, в работу кардиологических кабинетов поликлиник Республики Северная Осетия-Алания, используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней №1. Издано информационное письмо: «Коррекция минеральной плотности

костной ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью».

Оценивая работу в целом, можно заключить, что диссертация Хестановой М.С. выполнена на современном научном уровне, материал изложен в наглядной, демонстративной форме, документирован полностью. Выводы, основные положения, практические рекомендации обоснованы. Достоверность подтверждена статистически.

Исследование следует считать завершенным, поскольку получены ответы на все поставленные задачи, сформулированы адекватные выводы, разработаны практические рекомендации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации

Наиболее значимые результаты диссертации Хестановой М.С. отражены в опубликованных по теме исследования 8 научных работах, из них три работы опубликованы в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных материалов. Публикации по теме диссертации полностью соответствуют содержанию работы.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на конференциях, включая международные форумы.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации.

Автореферат представляет краткое изложение диссертации, отражает ее основное содержание и представленные в ней теоретические положения и практические рекомендации.

Замечания по сути и оформлению диссертации

Существенных замечаний по оформлению работы нет, но в качестве дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. В период наблюдения за Вашими пациентами, имелись ли случаи переломов шейки бедра? Оценивали ли Вы предшествующие Вашим вмешательствам переломы любых локализаций?
2. Какую частоту денситометрических исследований Вы бы рекомендовали пациентам с клинически значимой сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии и хронических форм ИБС?
3. Считаете ли Вы рациональным дополнительное применение антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов) на фоне использования препаратов кальция и витамина Д у обследованной Вами когорты больных?

Интересным было бы так же продолжить исследования в аспекте эффективности антиостеопоретической терапии и влияния на скорость костного метаболизма традиционной кардиотропной терапии, включая статины.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, считаю, что диссертационная работа Хестановой Мдины Сергеевны «Состояние костной ткани у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, осложненными хронической сердечной недостаточностью», является самостоятельным завершенным квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной научной задачи по повышению качества терапии больных с сочетанной кардиологической патологией и наличием остеопороза, а так же профилактики переломов шейки бедра у данной когорты больных, что имеет существенное значение для клиники внутренних болезней.

По актуальности обсуждаемой проблемы, объему исследования, научной новизне, практической значимости и достоверности результатов, объективности выводов и рекомендаций анализируемая работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор достойна присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Отзыв составила: Елисеева Людмила Николаевна,
индекс 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Седина, 4,
e-mail: kma.ru, тел.: (861) 268 36 84; факс: 268 32 84г.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой факультетской терапии

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Л.Н. Елисеева

« 5 » У1 2014 г.

