

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Полянской Елены Александровны**
«Фибрилляция предсердий и кардиоренальный синдром: клинико-
патогенетические взаимоотношения и прогностические детерминанты»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы. Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией среди всех нарушений ритма, риск которой, на протяжении жизни достигает 22–26%. Из года в год распространенность данного состояния в популяциях увеличивается и зависит от продолжительности жизни и коморбидности пациента.

ФП значимо влияет на здоровье населения, включая увеличение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, ухудшение качества жизни и увеличение медицинских расходов. Для улучшенных методов профилактики и лечения ФП необходимо, с одной стороны, углубленное понимание клинической эпидемиологии ФП, с другой стороны, изучение ее возникновения в контексте высокой частоты полиморбидности и влияния на формирование ФП-ассоциированных заболеваний и осложнений. Сердечная недостаточность одна из главных триггеров формирования ФП и значимого ухудшения прогноза жизни у данной категории пациентов.

Примерно от 30 до 65% случаев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдается та или иная степень дисфункции почек, что позволяет определить такое сочетание, как финальное звено в цепи кардио-ренального континуума или хронический кардиоренальный синдром, значимо снижающим продолжительность и качество жизни кардиологического пациента. Большинство исследований кардиоренального синдрома посвящены изучению острого повреждения почек в ответ на острую декомпенсацию сердечной дисфункции или период активной титрации блокаторов РААС, но пациенты с сопутствующим и

взаимоусугубляющим длительным течением ХСН и ХБП составляют не менее значительную когорту и имеют также плохой прогноз жизни за счет кардиологических и некардиологических осложнений.

У пациентов с кардиоренальным синдромом увеличивается риск формирования ФП, как пароксизмов, так и постоянной формы, однако научные данные, касающиеся европейских популяций. Глубоких исследований в РФ влияния кардиоренального синдрома на формирование ФП, определение основных стратификационных факторов и триггеров данного осложнения невелик.

Большинством работ изучают односторонние взаимоотношения ФП либо с ренальной, либо с сердечной дисфункцией. Полученные данные наглядно демонстрируют, что взаимоотношения эти патогенетически обусловлены, всегда двунаправлены, многогранны и сложны. Взаимное влияние этой триады на течение каждого из нозологических компонентов, ремоделирование органов-мишеней, их прогноз изучен недостаточно, а данные об особенностях развития и течения кардиоренального синдрома в зависимости от клинической формы ФП практически отсутствуют.

С другой стороны, очень мало работ о влиянии кардиоренального синдрома на формирование самой ФП. Остается неясным вопрос о предикторах развития различных вариантов ФП у больных хроническим кардиоренальным синдромом, что может значительно ухудшать прогноз больных и качество жизни при сочетании хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП).

Изучение комплекса трехсторонних взаимодействий представляет большой научный и прикладной интерес, что значительно повышает актуальность представленной работы для современной кардиологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Заявленная соискателем **цель** - разработать концепцию формирования и течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного сердечного ритма и клинической формы ФП – представляется

актуальной и соответствующей специальности **3.1.20. – кардиология по следующим пунктам:** п. 4 - заболевания миокарда, перикарда и эндокарда; п.7 - нарушение ритма и проводимости, электрофизиология миокарда; п.10 - фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки; п.13 - современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Целью диссертационного исследования стало изучение закономерностей формирования и течения хронического кардиоренального синдрома в зависимости от наличия синусового ритма и различных клинических форм ФП. Параллельно цель была определена в установлении основных предикторов развития различных клинических форм ФП у больных ХСН и ХБП в зависимости от тяжести кардиоренального синдрома.

Цель работы сформулирована корректно в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы. Поставленные задачи в исследовании позволяют в полной мере реализовать данную цель.

Для определения достаточной мощности исследования автор провел расчет необходимой выборки больных. Среди 580 обследованных больных в условиях стационара было включено в исследование 243 пациента согласно критериям включения и исключения, имеющих в различных вариантах комбинации ХБП, ХСН, синусовый ритм или ФП. Контрольная группа была сформирована из амбулаторных пациентов с ФП без наличия у них ХБП и/или ХСН.

Дизайн исследования сформирован в соответствии с представленными задачами диссертации и включает в себя двухэтапное когортное наблюдательное клиническое исследование.

Первый этап представляет собой одномоментное скрининговое клиническое исследование с ретроспективным анализом данных, задачей которого было определение закономерностей формирования хронического кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма, различных форм ФП и оценка взаимного влияния каждого из коморбидных состояний с

определением предикторов развития ФП. На втором этапе в рамках трех субанализов проводилась оценка прогноза на глубину в среднем одного года у больных хроническим кардиоренальным синдромом в зависимости от основного ритма и формы ФП, наличия или отсутствия ХСН и ХБП.

Для первого субанализа в соответствии с критериями включения и невключения были последовательно отобраны 153 пациента с ХСН и ХБП, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них перманентной формы ФП. Для проведения второго субанализа были последовательно отобраны 188 пациентов, из числа которых были сформированы 3 группы. Первую группу составили 71 пациент с ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП. Во вторую группу были включены 98 пациентов с ХСН и ХБП без подтвержденного диагноза ФП. В третью группу вошли 19 пациентов с подтвержденной пароксизмальной/персистирующей ФП, не имеющие признаков ХСН и ХБП. В третьем субанализе был проведен сравнительный анализ двух групп: в первую группу вошли 55 пациентов с ХСН и ХБП в сочетании с перманентной формой ФП, во вторую – 71 пациент с ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП.

Работу отличает большой объем обследования больных, включающий не только рекомендуемые методики для верификации ХСН, ХБП, ФП, но и дополнительные диагностические тесты, позволяющие оценить более точно у ряда больных фильтрационную функцию почек по концентрации цистатина С в крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по данному показателю, канальцевые нарушения по концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), латентный железодефицит по показателям феррокинетики, интегральные маркеры фиброза и апоптоза по концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1) и растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), артериальную жесткость по скорости пульсовой волны (СПВ) в аорте.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность полученных автором научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается большими созданными выборками пациентов и корректно выполненной статистической обработкой материала. Для оценки распределения данных было использовано два метода: Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Грамотно выбраны статистические подходы при множественном сравнении групп, качественных и количественных показателей, которые не соответствуют закону нормального распределения. Исследование взаимосвязи между количественными признаками выполнено с использованием ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Коэффициент взаимной сопряженности А. А. Чупрова был применен для оценки взаимосвязи между качественными признаками. Логистический регрессионный анализ применялся для выявления предикторов развития ФП у больных хроническим кардиоренальным синдромом. Определялась чувствительность и специфичность с использованием ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve). Построение кривых выживаемости Каплана-Мейера проводилось для оценки прогноза.

Автором впервые продемонстрированы особенности формирования хронического кардиоренального синдрома и дана оценка прогноза в зависимости не только от синусового ритма, но и от различных клинических форм ФП. Развитие постоянной формы ФП в сравнении с синусным ритмом или персистирующей/пароксизмальной формой у больных хроническим кардиоренальным синдромом характеризуется более тяжелым течением; как ХСН, оцененной по уровню N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), с более выраженным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца и артериальной стенки, так и более выраженной ХБП со значительным снижением

филтратионной функции почек и увеличением экскреции альбумина с мочой в сочетании с высокой частотой ЛЖД.

Постоянная форма ФП у больных хроническим кардиоренальным синдромом взаимосвязана с более худшим прогнозом, чем пароксизмальная/персистирующая формы, уже в течение года наблюдения, и проявляется более высокой частотой и скоростью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких, как сердечно-сосудистая смерть и повторные госпитализации по поводу ХСН.

Инновационным результатом работы стало доказательство того, что формирование более тяжелого хронического кардиоренального синдрома не зависит от наличия персистирующей или от пароксизмальной формы ФП, а ассоциируется с частотой пароксизмов ФП и их длительностью, а также с ЧЖС более 110 уд/мин во время приступа.

Ретроспективный анализ первого этапа работы позволил автору подтвердить известные и выявить новые предикторы развития различных форм ФП у больных при сочетанной патологии ХСН и ХБП. Универсальными новыми предикторами развития и для перманентной, и для персистирующей/пароксизмальной формы ФП у больных хроническим кардиоренальным синдромом стали Nt-proBNP более 581 и более 564 пг/мл в зависимости от формы ФП, СКФ, рассчитанная по цистатину С в крови, и превышающая 31 или 34 мл/мин/1,75м² в зависимости от формы ФП, TIMP1 более 105 нг/мл для всех форм ФП, sST2 более 56 нг/мл для всех форм ФП, СПВ в аорте более 8 м/с для всех форм ФП.

Полученные результаты диссертационного исследования представляют большой интерес с точки зрения фундаментальной науки и вносят значительный вклад в представление о закономерностях формирования хронического кардиоренального синдрома и прогноза в зависимости от формы ФП и новых предикторах развития ФП при наличии ХСН и ХБП в условиях множественной коморбидной патологии.

Оценка практической значимости. По результатам исследования автор демонстрирует клинико-патогенетические различия в кардиоренальной дисфункции в зависимости от основного ритма и фенотипа ФП, обосновывая необходимость индивидуального подхода к ведению больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от клинической формы ФП.

Автор аргументирует целесообразность внесения дополнений в лабораторный скрининг больных ХСН и ХБП, особенно в сочетании с любой клинической формой ФП, а именно определение концентрации NGAL и цистатина С в крови, а также СКФ, рассчитанной на основании цистатина С, как более ранних маркеров клубочковой и канальцевой дисфункции почек.

Автором подчеркивается необходимость комплексного обследования больных с кардиоренальным синдромом и ФП, включающего всестороннее исследование обмена железа, состояния артериального русла в дополнение к рекомендуемой оценке функции сердца и почек, необходимой для верификации ХСН и ХБП.

Автором расширен спектр рекомендуемых показателей новыми лабораторными маркерами, обладающими высокой предикторной значимостью для развития различных клинических форм ФП у больных кардиоренальным синдромом, такими, как растворимый ST2, TIMP-1, цистатин С и СКФ, рассчитанная по цистатину С, СПВ в аорте.

Даны практические рекомендации по оценке прогноза и выделены дополнительные новые прогностические факторы риска неблагоприятных исходов у больных с хроническим кардиоренальным синдромом в сочетании с ФП в условиях множественной коморбидной патологии.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 248 машинописных страниц и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 338 литературных источников, из которых 38 отечественных и 300 –

зарубежных авторов. Рисунки и таблицы служат удачным иллюстрирующим дополнением к тексту.

Материалы диссертации представлены в 29 печатных работах, в том числе в 16 статьях в журналах, входящих в список ВАК РФ, из них 14, входящие в базу Scopus, рекомендованных для опубликования результатов по диссертациям, 13 работ – в международных изданиях.

В целом, работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, может считаться завершенной. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации.

При изучении материалов диссертации возникли следующие дискуссионные вопросы:

1. Постоянная форма ФП оказалась более агрессивной в плане более тяжелого течения ХСН и ХБП, является причиной смертельных исходов уже в течение первого года наблюдения. Как длительность самой постоянной формы ФП влияет на прогноз в данной категории пациентов?

2. Как можно объяснить, что у пациентов в кардиоренальном синдромом при наличии ФП установлены большие показатели КДО/ППТ, ОЛП/ППТ, но никак не изменились КСО/ППТ, УО, ФВ, ИММЛЖ/ППТ, ГЛЖ и показатели стенок миокарда?

3. Логично, что поражение ЛП и диастолическая дисфункция ЛЖ на фоне высокой жесткости аорты приводит к более раннему развитию ФП. Почему при анализе ХБП чувствительным триггером оказался только показатель СКФ < 34 мл/л/1,73 м² СКD-EPIcys без чувствительности СКФ по креатинину и NGAL?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа **Полянской Елены Александровны** «Фибрилляция предсердий и кардиоренальный синдром: клинико-патогенетические взаимоотношения и прогностические детерминанты», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной самостоятельной

научной работой, выполненной на актуальную тему с решением комплексной кардиологической проблемы: определение закономерностей формирования хронического кардиоренального синдрома и его прогноза в зависимости от основного ритма сердца и клинических форм фибрилляции предсердий с представлением новых предикторов их развития в условиях множественной коморбидной патологии. По объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426, от 26.10.2023 №1786), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии
и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., доцент

Игорь Владимирович Фомин

 29 сентября / 2023 год

Подпись д.м.н. Фомина И.В. подтверждаю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России,

д.б.н.,

Андреева Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России)

Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

Телефон: +7-831-4-222-000; E-mail: gospiter@pimunn.net; Сайт организации:
<https://pimunn.ru/>