

Сведения о результатах публичной защиты

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

Решение диссертационного совета 21.2.052.02

На заседании 19 декабря 2023 года диссертационный совет принял решение присудить Полянской Е.А. ученую степень доктора медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Хлынова Ольга Витальевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор (председатель совета);
2. Минаева Наталия Витальевна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор (зам. председателя совета);
3. Карпунина Наталья Сергеевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент (ученый секретарь);
4. Аверьянова Наталья Ивановна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
5. Владимирский Владимир Евгеньевич (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
6. Козиолова Наталья Андреевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
7. Орехова Екатерина Николаевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;
8. Репецкая Марина Николаевна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
9. Соловьев Олег Владимирович (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор;
10. Софронова Людмила Васильевна (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;

11. Сыромятникова Людмила Илариевна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., доцент;

12. Фурман Евгений Григорьевич (3.1.21. Педиатрия, медицинские науки) — д.м.н., профессор;

13. Ховаева Ярослава Борисовна (3.1.20. Кардиология, медицинские науки) — д.м.н., профессор.

По диссертации принято следующее заключение:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция, согласно которой независимо от клинической формы ФП у больных кардиоренальным синдромом формируются более тяжелая ХСН преимущественно с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, а также ренальная дисфункция с различными ее фенотипами, сопровождающиеся ухудшением прогноза уже в первый год наблюдения. В свою очередь, некоторые диагностические критерии и маркеры прогноза ХСН и ХБП являются предикторами развития определенной формы ФП. Постоянная форма ФП в сравнении с ее персистирующей/пароксизмальной формой является наиболее неблагоприятным вариантом коморбидности у больных кардиоренальным синдромом, как в отношении его тяжести и выраженности, так и в отношении неблагоприятного прогноза,

доказано, что постоянная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом, в сравнении с персистирующей/пароксизмальной формами, ассоциируется не только с более тяжелым течением ХСН и ХБП, но и является причиной смертельных исходов уже в первый год наблюдения; формирование более тяжелого кардиоренального синдрома и прогноз больных не зависят от наличия персистирующей или пароксизмальной формы ФП, а взаимосвязаны с частотой пароксизмов, их длительностью и частотой сердечных сокращений во время приступа; также доказано взаимное негативное влияние как ФП и ее клинических форм на течение и формирование кардиоренального синдрома, так

и его диагностических и патогенетических маркеров на риск возникновения различных фенотипов ФП,

введены в клиническую практику дополнительные маркеры – предикторы развития ФП у пациентов с верифицированным кардиоренальным синдромом. В числе предикторов развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом наряду с известными факторами риска развития ФП, в частности, индексированным объемом левого предсердия (ИОЛП), равным 33 мл/м^2 и выше и концентрацией N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови – 581 пг/мл и выше, выявлены новые, которые взаимосвязаны с выраженностью и тяжестью ХБП: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ на основе цистатина С сыворотки, равная $31 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ и ниже, соотношение альбумина и креатинина мочи – 347 мг/г и выше, а также неблагоприятный прогностический маркер при ХСН – растворимый фактор подавления туморогенности 2 (sST2) – 65 нг/мл и выше, интегральный маркер фиброза тканей тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа – 105 нг/мл и выше и артериальная жесткость, оцененная по скорости пульсовой волны в аорте $8,0 \text{ м/с}$ и выше. Риск развития персистирующей/пароксизмальной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом также взаимосвязан с установленными маркерами-предикторами с отличным от постоянной формы ФП представительством и точками отсечения: СКФ, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ на основе цистатина С сыворотки, равная $34 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, sST2 2 – 56 нг/мл и выше, E/e' – 13 и выше, концентрация NT-proBNP в крови – 564 пг/мл и выше, ИОЛП - 34 мл/м^2 и выше (за исключением тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и скорости пульсовой волны в аорте, точки отсечения которых не отличаются от значений для постоянной формы ФП).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано наличие особенностей влияния различных клинических форм ФП как в сравнении с синусным ритмом, так и между собой, на развитие и течение кардиоренального синдрома с позиций оценки тяжести и выраженности ХСН и ХБП. Независимо от клинической формы ФП в сравнении с больными с

синусным ритмом формируется более тяжелый кардиоренальный синдром, что сопровождается ухудшением прогноза уже в течение года наблюдения,

применительно к проблематике диссертации для обоснования значимости полученных данных результативно использован точный лабораторный диагностический критерий ХСН – определение концентрации в крови NT-proBNP, в дополнение к которому был применен анализ концентрации sST2 в крови; для подтверждения почечной дисфункции использовались показатели концентрации в крови цистатина С и СКФ, основанной на цистатине С, а также оценка экскреции альбумина с мочой на основании соотношения альбумина и креатинина мочи; показатели трансферрина, ферритина в сыворотке крови использовались для верификации латентного железодефицита; для оценки активности фиброгенеза дополнительно применен анализ концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ типа I,

изложены доказательства того, что наиболее неблагоприятным вариантом является сочетание постоянной формы ФП с ХСН и ХБП в сравнении с персистирующей/пароксизмальной формой, как с позиций формирования более выраженной недостаточности кровообращения, так и ренальной дисфункции, что сопровождается не только увеличением частоты и скорости наступления сердечно-сосудистых событий, но и смертельных исходов в течение года наблюдения; также представлены доказательства того, что влияние персистирующей и пароксизмальной формы ФП на формирование и течение кардиоренального синдрома равнозначно и зависит от частоты, длительности эпизодов ФП, а также от частоты сердечных сокращений во время приступа,

раскрыта взаимосвязь поражения органов-мишеней кардиоренального синдрома и риска возникновения ФП: так, при снижении СКФ, рассчитанной по цистатину С, риск развития постоянной формы ФП возрастает в 3,8 раза, пароксизмальной/персистирующей – в 2,6 раза; при интенсификации экскреции альбумина с мочой риск развития постоянной формы фибрилляции предсердий возрастает в 3,1 раза; при повышении концентрации растворимого фактора туморогенности 2 риск развития постоянной формы фибрилляции предсердий возрастает в 5,8 раза, пароксизмальной/ персистирующей – в 5,2 раза; при повышении концентрации N-терминального фрагмента мозгового

натрийуретического пептида риск развития постоянной формы фибрилляции предсердий возрастает в 1,9 раза, пароксизмальной/ персистирующей – в 2,6 раза; при повышении концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ типа I риск развития постоянной формы фибрилляции предсердий возрастает в 1,6 раза, пароксизмальной/ персистирующей – в 1,7 раза; при увеличении скорости пульсовой волны риск развития постоянной формы фибрилляции предсердий возрастает в 6 раз, пароксизмальной/ персистирующей – в 3,2 раза,

изучены некоторые дополнительные патогенетические механизмы при наличии ФП, формирующие более тяжелый кардиоренальный синдром, и связанные с нарушением феррокинетики, повышенным коллагенообразованием в тканях и увеличением артериальной жесткости,

проведена модернизация алгоритмов диагностики кардиоренального синдрома у больных с ФП, представленной разными клиническими вариантами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены алгоритмы диагностики кардиоренального синдрома у больных с ФП, представленной разными клиническими вариантами в условиях множественной коморбидной патологии,

определены перспективы практического использования результатов диссертационного исследования в работе кардиологических отделений лечебно-профилактических учреждений различного уровня,

создана система практических рекомендаций для более ранней и точной диагностики кардиоренального синдрома у больных с ФП, а также карта маркеров – предикторов, потенциально увеличивающих риск ФП у больных с верифицированным кардиоренальным синдромом в отсутствие диагностированных нарушений сердечного ритма для максимально раннего выявления ФП, своевременного назначения адекватной терапии,

представлены результаты, доказывающие необходимость внесения изменений в действующие клинические рекомендации по усовершенствованию комплекса диагностических мероприятий для верификации компонентов

кардиоренального синдрома и ФП с учетом наличия множественной коморбидной патологии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что
результаты получены на сертифицированном оборудовании и воспроизводимы в различных условиях,

теория согласуется с опубликованными по теме диссертации материалами,
идея базируется на обобщении известных данных передового клинического опыта по теме диссертации и анализе результатов всестороннего клинического обследования 243 пациентов с верифицированным кардиоренальным синдромом и их последующего продолжительного наблюдения,

использованы современные методы обследования больных, представленные, в действующих клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП, ХСН, ХБП, анемии и латентному железодефициту, а также дополнительные лабораторные методики, позволяющие на ранних этапах определить поражения клубочков почек и канальцевого аппарата, выявить латентный железодефицит,

установлены совпадения собственных данных с результатами других исследователей о взаимном неблагоприятном влиянии компонентов кардиоренального синдрома и ФП; приведены некоторые собственные данные по вопросам, не получившим к настоящему моменту консенсусного решения,

использованы современные методы сбора и статистической обработки полученной информации. Статистический анализ произведен с применением пакетов статистического программного обеспечения, предназначенного для биомедицинских исследований. Расчет размера выборки для всех субанализов осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки [<https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki>].

Личный вклад соискателя состоит в его участии в разработке дизайна, планировании, организации исследования, самостоятельном проведении клинического обследования больных, выполнении ряда инструментальных исследований, интерпретации результатов других лабораторных и инструментальных исследований, статистической обработке полученных данных и подготовке публикаций.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель Полянская Е.А. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию. В отношении вопроса о том, какой фенотип ХСН преобладал в зависимости от клинической формы ФП, соискатель дала пояснения, что, учитывая высокую распространенность в когорте исследованных пациентов гипертонической болезни, ХБП, сахарного диабета 2 типа, традиционно ассоциированных с преимущественно диастолическим фенотипом ХСН, клиническая форма ФП не оказала существенного влияния на формирование разных фенотипов ХСН и у всех пациентов наблюдалась ХСН с сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка при относительном снижении ее в группе больных с постоянной формой ФП. На вопрос о механизмах предикторного значения sST2 соискателем было отмечено, что этот набирающий большую доказательную базу современный маркер как тяжести ХСН, так и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза представляет собой белок, продуцируемый эндотелием сердца и сосудов, участвует в воспалительном и фибротическом патогенетических механизмах развития кардиальной и ренальной дисфункции, а также ассоциирован с риском развития ФП. В ответ на вопрос о чувствительности и специфичности СКФ для прогнозирования развития ФП у больных с кардиоренальным синдромом соискатель пояснила, что имеется в виду СКФ, рассчитанная на основе цистатина С, данная методика значительно увеличивает аккуратность и достоверность оценки фильтрационной функции почек у пациентов с кардиоренальным синдромом, поскольку цистатин С не подвергается влиянию тех факторов, которые в условиях ХСН и ХБП искажают результаты расчетов СКФ на основе креатинина сыворотки крови.

На заседании 19.12.2023 г. диссертационный совет принял решение за решение актуальной научной проблемы: определение концепции формирования и течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного сердечного ритма и клинической формы фибрилляции предсердий, что соответствует требованиям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук присудить Полянской Е.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 13 человек, участвовавших в заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 3.1.20. Кардиология, из 16 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 13, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

д.м.н., профессор



Хлынова Ольга Витальевна

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

19.12.2023 г.