

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Тарловской Екатерины Иосифовны на кандидатскую диссертацию Мироновой Снежаны Владимировны «Закономерности течения хронической сердечной недостаточности и состояние органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в условиях коморбидной патологии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

**Актуальность темы диссертационного исследования.** Вопрос о взаимосвязи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий остается одним из актуальных направлений кардиологии. Все большее внимание уделяется влиянию фибрилляции предсердий и ее фенотипов на формирование ХСН. В большинстве исследований изучается влияние перманентной формы фибрилляции предсердий на развитие и течение ХСН, как наиболее часто регистрируемой при недостаточности кровообращения. По данным европейского регистра Euro Heart Survey у больных ХСН частота встречаемости персистирующей формы фибрилляции предсердий достаточно высока и достигает 8%. Механизмы возникновения и прогрессирования ХСН при персистирующей форме фибрилляции предсердий изучены недостаточно, нет доказанных предикторов ее развития у больных в идентичных популяциях. Кроме натрийуретических пептидов, определяющих наличие и тяжесть ХСН, особенно при сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий, концентрация стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как более раннего маркера ХСН, ранее не оценивалась.

Данные о формировании типа дисфункции сердца при персистирующей форме фибрилляции предсердий противоречивы. Есть данные о том, что персистирующая форма фибрилляции предсердий не является статистически значимым фактором риска развития ХСН, но может вызывать преходящую тахииндуцированную острую недостаточность кровообращения со сниженной ФВ ЛЖ на фоне пароксизма.

Структурно-функциональная перестройка артериальной стенки при ХСН и персистирующей форме фибрилляции предсердий весьма вариабельна и зависит от ряда факторов, таких как возраст, наличие коморбидной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение), функционального состояния сердца (преобладание систолической и диастолической дисфункции) и других органов и систем, и изучается чаще с позиций дисфункции эндотелия и вазодилатирующих свойств. Данные о демпфирующей и проводящей функций артериальной стенки, как ранних маркеров ее поражения при персистирующей форме фибрилляции предсердий, практически отсутствуют.



Взаимосвязь почечной дисфункции и персистирующей формы фибрилляции предсердий изучалась в исследованиях обычно по данным концентрации креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В ряде работ показано, что снижение фильтрационной функции почек, оцененной по СКФ, основанной на сывороточном креатинине, не связано с персистирующей формой фибрилляции предсердий, но практически всегда ассоциировано с наличием и тяжестью ХСН. Более ранние маркеры поражения клубочков и канальцевого аппарата почек, такие как цистатин С и СКФ, основанная на цистатине С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) практически не изучались при наличии персистирующей формы фибрилляции предсердий и ХСН.

В диссертации обращает на себя особое внимание тот факт, что автор получив предварительные результаты об отсутствии взаимосвязи персистирующей формы фибрилляции предсердий с наличием и тяжестью ХСН, не останавливается и не делает окончательные выводы, а предлагает изучить влияние персистирующей формы фибрилляции предсердий на развитие и прогрессирование ХСН с позиций таких характеристик нарушения ритма сердца, как частота пароксизмов, длительность пароксизма и ЧСС во время пароксизма. В литературе такой подход к оценке взаимосвязи персистирующей формы фибрилляции и ХСН встречается в единичных исследованиях и только с позиций какого-либо одного критерия, с клинической точки зрения данный подход необходим и требует тщательной разработки.

Таким образом, тема диссертационного исследования актуальна и перспективна. Выявление закономерностей течения ХСН и перестройки органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий с учетом ее клинических характеристик в условиях полиморбидности позволит внести определенный вклад в понимание патогенетических механизмов развития недостаточности кровообращения, совершенствовать диагностические методы и лечебные подходы в тактике ведения данной категории пациентов, и обеспечить не только положительную динамику ХСН, но и регресс структурно-функциональных изменений органов-мишеней, улучшение прогноза пациентов.

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

Целью научного исследования автора стало изучение закономерностей течения хронической сердечной недостаточности и особенности перестройки органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Цель работы сформулирована корректно в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы исследования. Сформулированные задачи исследования позволяют в полной мере реализовать его цель.



Исследование по дизайну может быть представлено как клиническое одномоментное когортное исследование с формированием выборки больных ХСН на фоне ИБС и АГ в стационарных условиях, которая по определенному признаку (наличие или отсутствие персистирующей формы фибрилляции предсердий) была разделена на 2 группы. Также в работе было проведено 2 ретроспективных субанализа в когорте больных ХСН и персистирующей формой ФП, для проведения которых было произведено деление пациентов на терцили в зависимости от частоты пароксизмов в год для первого субанализа, и ЧСС во время приступа – для второго субанализа.

Расчет объема выборки в диссертационном исследовании проведен корректно с использованием современных статистических подходов. Методики, используемые в диссертации, инновационны и подобраны в соответствии с задачами исследования.

В целом дизайн исследования обеспечил в полном объеме реализацию цели и задач исследования.

Анализ полученных данных проведен корректно с использованием современных статистических методов, используемых при проведении научных исследований подобного рода. Определенные диссертантом выводы обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, которые четко отражают смысл проделанной работы и полученных результатов.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** В диссертационной работе С.В. Мироновой получены новые доказательства того, что формирование и течение ХСН на фоне АГ и ИБС не зависит от наличия персистирующей формы фибрилляции предсердий, а взаимосвязаны с ее фенотипическими характеристиками. По мере увеличения частоты пароксизмов фибрилляции предсердий в год и ЧСС во время пароксизма нарастает степень выраженности симптомов ХСН, оцененная по клиническим данным, концентрации в крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) и ST2, признаков диастолической дисфункции ЛЖ за счет изменения процессов коллагенолиза в миокарда в сторону коллагенообразования, оцененного по концентрации в крови тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1).

Инновационным аспектом диссертационной работы является вывод о том, что как наличие персистирующей формы фибрилляции, так и частота ее пароксизмов в год и ЧСС во время приступа у больных ХСН на фоне ИБС и АГ взаимосвязано с развитием ранних нарушений канальцевого аппарата почек, оцененных по концентрации в крови NGAL, и не ассоциировано со снижением клубочковой фильтрации.

Автор также показала, что неблагоприятное структурно-функциональное ремоделирование артериальной стенки, оцененное с позиций состояния проводящей, демпфирующей и коллагенообразующей функций, у больных ХСН на фоне ИБС и АГ связано с наличием



персистирующей формы фибрилляции предсердий, прогрессирует по мере увеличения частоты приступов фибрилляции предсердий в год и ЧСС во время пароксизма и характеризуется увеличением артериальной жесткости и риска фиброза.

**Оценка практической значимости.** На основании полученных результатов работы, у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий с учетом формирования у них преимущественно ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, для ранней диагностики развития недостаточности кровообращения автор рекомендует определять не только концентрацию Nt-proBNP в крови, но и ST2 в сыворотке, в сочетании с эхокардиографической оценкой диастолической функции ЛЖ.

Для раннего выявления поражения почек у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий и ХСН диссертант предлагает определять не только СКФ, основанную на цистатине С, но и дополнительный маркер раннего поражения канальцев – концентрацию в крови NGAL.

Для оценки состояния артериальной стенки у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий и ХСН в диссертации предложено проводить не только неинвазивную артериографию для определения жесткости, но и концентрацию в крови TIMP-1, как интегрального маркера риска фиброза.

Автор обращает внимание на то, что прогрессирование ХСН не связано с наличием персистирующей формы фибрилляции предсердий, а зависит от частоты пароксизмов в год и ЧСС во время пароксизма, что необходимо учитывать в клинической практике.

**Содержание диссертации, ее завершенность.** Диссертация Мироновой Снежаны Владимировны написана в классическом стиле, и состоит из введения, 4-х глав (обзора литературы, материалов и методов исследования и 2-х глав результатов собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация представлена на 119 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц, 7 рисунков. Список литературы составлен в соответствии с современными правилами библиографии и содержит 230 источников, включающих 56 - отечественных авторов.

Во введении диссертации четко сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна работы, выделены основные положения, выносимые на защиту, указано внедрение полученных результатов в практику, число и структура опубликованных работ.

Обзор литературы представляет собой системный анализ достаточного числа литературных источников, большую часть которого составили зарубежные работы, посвященный проблеме развития и прогрессирования ХСН и поражения органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне коморбидной патологии.

Во второй главе диссертации показан дизайн исследования, представлены критерии включения и невключения в исследование,



характеристика включенных в исследование больных. Подробно описаны методики, используемые при проведении диссертационной работы. В полной мере представлены методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены особенности формирования ХСН и ремоделирование почек и артериальной стенки у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне ИБС и АГ.

В четвертой главе отражены результаты изменений течения ХСН, перестройки сердца, почек и артериальной стенки в зависимости от частоты пароксизмов фибрилляции предсердий в год и ЧСС во время приступа. Необходимо отметить, что все полученные данные представлены в виде удобных для прочтения таблиц и рисунков, что значительно облегчает оценку показателей.

В главе «Обсуждение» автор подтверждает, что тема выполненного исследования крайне актуальна, ряд выводов, представленных автором, ранее демонстрировалось в других исследованиях с аналогичным результатом. Выводы о зависимости формирования и прогрессирования ХСН от фенотипических характеристик персистирующей формы фибрилляции предсердий, а не от ее наличия представлены впервые.

Из выше указанного следует, что выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования и аргументированно обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, среди них 3 публикации в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, из них – 2 в базе Scopus, 5 – в международной печати.

Материалы диссертационной работы были представлены на международных и российских форумах.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В порядке дискуссии возникают некоторые вопросы.

Вопросы:

1. Почему именно канальцевые нарушения взаимосвязаны у больных ХСН на фоне ИБС и АГ с персистирующей формой фибрилляции предсердий, а не фильтрационная функция почек?

2. Какой из известных лабораторных критериев ХСН может быть более перспективным для ранней диагностики недостаточности кровообращения у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий, если в Вашей работе Nt-proBNP и ST2 статистически значимо не отличались между группами с нарушением ритма и без него?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Мироновой Снежаны Владимировны на тему «Закономерности течения хронической сердечной недостаточности и

состояние органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в условиях коморбидной патологии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Натальи Андреевны Козиоловой, решающей актуальную научную задачу кардиологии – определение закономерностей формирования ХСН и поражения органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне коморбидной патологии. По актуальности, глубине, объёму проведенных исследований, научно-практической значимости работа Мироновой Снежаны Владимировны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1024 от 28 августа 2017 года, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заведующая кафедрой терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, (научная специальность 14.01.05 – кардиология), профессор

Тарловская Екатерина Иосифовна

26.09.2019

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Почтовый адрес: 603950, БОКС-4706 Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1  
Телефон: +7 (831) 439-09-43 Веб-сайт: <http://pimunn.ru/> rector@pimunn.ru

Подпись д.м.н., профессора  
Е.И.Тарловской заверяю  
Ученый секретарь университета ФГБОУ ВО  
«ПИМУ» Минздрава России  
д.б.н.



Андреева Наталья Николаевна