

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научной работе  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
Д.б.н., профессор РАН Д.В. Ребриков

« 09 » сентября 2019 г.

### Отзыв

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации 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 выполненной работы.** Настоящее исследование посвящено изучению вопросов ранней диагностики хронической сердечной недостаточности (ХСН) и поражению органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. Актуальность диссертационного исследования аргументирована высокой распространенностью ХСН и фибрилляции предсердий, которая неуклонно возрастает, значительным ухудшением прогноза и возрастающими экономическими затратами при сочетании этих заболеваний.

Вклад перманентной формы фибрилляции предсердий в формирование и прогрессирование ХСН хорошо изучен, получены данные о ряде новых механизмов развития недостаточности кровообращения, изучено влияние ряда лечебных воздействий на прогноз.

При изучении персистирующей формы фибрилляции предсердий в большинстве исследований акцент ставится на развитие тахииндуцированной кардиомиопатии во время пароксизма, сопровождающейся острой сердечной недостаточностью. Информация о том, по каким законам формируется ХСН у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий крайне

ограничена, несмотря на то, что среди больных фибрилляцией предсердий, каждый пятый больной страдает именно этой формой согласно европейскому регистру Euro Heart Survey. Трудности в изучении данной проблемы заключаются в том, что сценарии развития ХСН или отсутствия ее формирования у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий зависят в значительной степени, как от характеристик самой аритмии, так и от коморбидной патологии: при наличии перенесенного инфаркта миокарда чаще развивается ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, при артериальной гипертензии, сахарном диабете 2 типа, хронической обструктивной болезни легких – с промежуточной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Поэтому при планировании дизайна исследования по данной проблеме необходимо учитывать все эти трудности, которые в реальной научной практике очень сложно реализовать.

Хорошо известно, что ХСН взаимосвязана с развитием ренальной дисфункции, ремоделированием артериальной стенки. Но вопрос о влиянии персистирующей формы фибрилляции предсердий у больных ХСН на состояние органов-мишеней остается практически вне поля зрения исследователей. Имеются единичные исследования о том, что фибрилляция предсердий, как таковая, может негативно влиять на клубочковую фильтрацию, но ее значение для канальцевого аппарата почки неизвестно. У больных фибрилляцией предсердий ремоделирование артериальной стенки чаще изучается с позиций наличия эндотелиальной дисфункции, реже артериальной жесткости, данные о влиянии данной формы аритмии на параметры коллагенолиза ограничены.

Таким образом, проблема определения закономерностей течения ХСН, особенно с использованием ранних ее маркеров (ST2), как выполнено в диссертационном исследовании, и поражения органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в условиях коморбидной патологии является актуальной задачей кардиологической практики, решение которой позволит обеспечить своевременную диагностику ХСН и улучшить прогноз пациентов.

**Связь исследования с планами научно-исследовательских работ.** Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский

университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2018г.

**Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Отличительной особенностью диссертационного исследования является тот факт, что в работе были учтены те трудности, которые обычно возникают при проведении исследований с включением больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: согласно грамотному дизайну работы в исследовании все больные были с коморбидной кардиальной патологией – ИБС и артериальной гипертензией; автор оценила не только вклад собственно персистирующей формы фибрилляции предсердий на формирование ХСН и поражение органов-мишеней, но, самое главное, ее характеристик (частота пароксизмов, их длительность, ЧСС во время пароксизма). Такой подход позволил автору сделать ценный вывод о том, что формирование ХСН у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией не зависит от наличия собственно персистирующей формы фибрилляции предсердий, а определяется ее фенотипом. По мере увеличения частоты пароксизмов в год, их длительности и ЧСС во время приступа нарастает тяжесть ХСН преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, характеризующаяся увеличением выраженности диастолической дисфункции и коллагенообразования.

Инновационным направлением в работе стало использование в качестве критерия диагностики ХСН, наряду с оценкой NT-proBNP, определение в крови стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, значение которого очень высоко для ранней диагностики недостаточности кровообращения и прогноза больных. Применяя два критерия диагностики ХСН, наряду с параметрами эхокардиографии, автор продемонстрировала тем самым высокую информативность и аргументированность полученных выводов.

Заслуживает внимания и дальнейшего изучения, полученный вывод в работе о том, что собственно персистирующая форма фибрилляции предсердий и ее фенотипы у больных ХСН оказывает статистически значимое негативное влияние не на клубочковую фильтрацию, а на канальцевый аппарат почек, оцененный по концентрации в крови NGAL.

Возможно канальцевая дисфункция станет новой мишенью для терапевтического воздействия у больных ХСН и фибрилляцией предсердий.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.** Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений определяются достаточным количеством больных, прошедших всестороннее и комплексное обследование, качественно проведенным анализом полученных результатов, высоким уровнем статистической обработки материала.

Диссертационное исследование С.В. Мироновой представляет клиническое выборочное одномоментное исследование с проведением 2 ретроспективных субанализов. Всего в исследование было включено 198 больных ИБС и АГ, у 106 из которых была выявлена ХСН II-III функционального класса. Среди них у 48 больных была верифицирована персистирующая форма фибрилляции предсердий. 2 ретроспективных субанализа были проведены в когорте больных ХСН и персистирующей формой ФП, которых разделили на терцили в зависимости от частоты пароксизмов в год для первого субанализа, и ЧСС во время приступа – для второго субанализа.

В соответствии с поставленными задачами автором были использованы адекватные и современные методы исследования: для диагностики стенокардии ряду больным проводились нагрузочные пробы и суточное мониторирование ЭКГ, для определения наличия и тяжести ХСН была использована не только шкала ШОКС, но и выполнена эхокардиография и определена концентрация в крови Nt-proBNP и ST2, для оценки фильтрационной функции почек подсчитывалась не только СКФ по формуле СКД-ЕРІ, основанной на креатинине крови, но и определялись концентрация цистатина С в крови и СКФ, рассчитанная на основе цистатина С, для оценки канальцевых нарушений в крови пациентов оценивалась концентрация NGAL, для оценки структурно-функционального ремоделирования артерий проводилась неинвазивная ангиография, для оценки состояния коллагенолиза межклеточного матрикса определялся в крови TIMP-1.

Используемые в работе исследования соответствуют современным стандартам высокой воспроизводимости и точности.

Методы статистической обработки, применяемые в исследовании, подтверждают адекватность выводов и практических рекомендаций.

Результаты исследования полностью отражены в автореферате и 8 научных работах, 2 из которых опубликованы в изданиях, включенных в базу цитирования Scopus, и определенных высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 5 – в международных изданиях на английском языке.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики.**

Научная значимость полученных автором результатов представлена в определении закономерностей течения ХСН и ремоделирования органов-мишеней на фоне множественной кардиальной патологии (ИБС, АГ) у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. Автор получил важные данные о том, что развитие и прогрессирование ХСН не зависит от наличия собственно персистирующей формы фибрилляции предсердий, а определяется ее характеристиками. По мере увеличения частоты пароксизмов фибрилляции предсердий в год, их длительности и ЧСС во время приступа нарастает тяжесть ХСН, выраженность диастолической дисфункции сердца, канальцевых нарушений, ремоделирования артерий и коллагенообразования в тканях.

С практической точки зрения результаты работы модернизируют диагностику ХСН и ренальной дисфункции, и предлагают для раннего выявления недостаточности кровообращения использовать определение уровня стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (ST2) в сыворотке крови, для оценки функции почек применять данные расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ, СКД-EPI), основанной не только на креатинине сыворотки крови, но и на цистатине С, а также NGAL в крови для оценки состояния канальцев.

Автор в работе наглядно демонстрирует необходимость принятия во внимание частоты пароксизмов фибрилляции предсердий, их длительности и ЧСС во время пароксизма для оценки риска развития и прогрессирования ХСН.

**Личный вклад автора.** Автор самостоятельно определила основную цель, задачи и дизайн исследования, проанализировала современную литературу по проблеме, провела отбор больных с учетом критериев включения и исключения, самостоятельно проводила неинвазивную артериографию, в ходе работы оценивала результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований, выполнила статистическую обработку и анализ полученных данных, на основании чего

были представлены материалы диссертации, сформулированы обоснованные выводы и даны практические рекомендации.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Практические предложения, разработанные на основании результатов данного исследования, внедрены в работу терапевтических отделений ГАУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» и кардиологического отделения ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница имени М.А. Тверье» г. Перми, используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Результаты работы могут быть использованы в клинической практике кардиологических отделений, в условиях амбулаторной практике, в учебном процессе на кафедрах кардиологии и внутренних болезней медицинских ВУЗов.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Мироновой Снежаны Владимировны, выполненная под руководством д.м.н., профессора Козиоловой Натальи Андреевны, 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, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, решающей актуальную задачу в области кардиологии - совершенствование диагностики ХСН и поражения органов - мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в условиях коморбидной патологии. Представленная диссертация полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, с изменениями от 28 августа 2017 № 1024, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Миронова С.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы С.В. Мироновой на тему «Закономерности течения хронической сердечной

недостаточности и состояние органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в условиях коморбидной патологии» был обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней №2 06 сентября 2019 г., протокол № 1.

Профессор кафедры госпитальной  
терапии №2 лечебного факультета  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Геннадий Ефимович Гендлин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: +7 (495) 434-03-29, +7(495)434-61-29

e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)

