

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Полянской Елены Александровны** на тему:

«Фибрилляция предсердий и кардиоренальный синдром: клинко-патогенетические взаимоотношения и прогностические детерминанты», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационного исследования. Термин «кардиоренальный синдром» сформулирован в 2004 году в результате формирования концептуального представления о взаимосвязях ренальной и кардиальной дисфункции в контексте описанного каскада нейрогуморальных и фибродиспластических процессов, приводящих в конечном итоге к формированию тяжелого сочетанного поражения обеих систем. Учитывая широкое распространение кардиоренального синдрома, встречающееся у 60% госпитализированных больных кардиологического профиля, и отвечая потребностям реальной клинической практики, научное сообщество проявляет большой интерес к исследованиям в области сочетанной кардиоренальной патологии, расширяя спектр знаний о патогенезе и возможных способах профилактики и ранней коррекции этих состояний.

В то же время рассмотрение вопросов кардиоренальной дисфункции невозможно вне контекста первичных причин, приведших к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП). Одной из таких причин является фибрилляция предсердий (ФП).

Сопровождая старение населения во всем мире и увеличение выживаемости при хронических заболеваниях, заболеваемость и распространенность ФП растут, оправдывая термин «глобальная эпидемия». Эта многофакторная аритмия взаимосвязана с распространенными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые имеют общие классические сердечно-сосудистые факторы риска и некоторые патогенетические механизмы, в частности, с ХСН и ХБП. При этом массив данных, касающихся комплексной оценки пациента в условиях

полиморбидности, включающей в себя ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом, недостаточен при всей очевидной актуальности проблем, которые встают перед кардиологом: от известных ограничений в назначении лекарственных препаратов до решения вопросов в прогнозировании как исходов антиаритмических мероприятий, так и оценке долгосрочного прогноза.

Кроме этого, в литературе практически отсутствуют данные о том, что является причиной формирования кардиоренального синдрома: фибрилляция предсердий, как собственно аритмия, в сравнении с синусным ритмом, или определенная ее клиническая форма. Такие же вопросы требуют разрешения и в отношении прогноза больных при сочетании ХСН и ХБП при различных клинических фенотипах ФП.

С другой стороны, в диссертационном исследовании крайне важным является аспект изучения предикторов развития ФП у больных с кардиоренальным синдромом, своевременная коррекция которых, позволит предотвратить аритмию, и, соответственно улучшить прогноз.

Таким образом, актуальность представленного диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена высокой распространенностью изучаемых состояний, неблагоприятным прогнозом и необходимостью структурирования представлений о взаимоотношениях кардиоренальной дисфункции и ФП в зависимости от характера ее течения. Исследование представляет интерес не только с позиций теоретических знаний, но и с позиций практической имплементации. Заявленная цель исследования – разработать концепцию формирования и течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного сердечного ритма и клинической формы фибрилляции предсердий, – является актуальной и соответствует специальности 3.1.20. (пункты 4, 7, 10, 13).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель работы сформулирована корректно в соответствие с проблематикой исследования и

степенью разработанности темы. Поставленные задачи в исследовании позволяют в полной мере реализовать его цель.

Дизайн исследования выбран в соответствии с решаемыми задачами диссертации и представляет собой когортное наблюдательное клиническое исследование, выполненное в 2 этапа: одномоментный скрининговый и 2-хлетний проспективный. Первый этап представлял собой одномоментное скрининговое клиническое исследование, задачей которого было определение закономерностей формирования кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма и различных форм ФП с оценкой взаимного влияния каждого из коморбидных состояний, с определением предикторов развития ФП. На втором этапе при длительном наблюдении проводилась оценка прогноза в зависимости от основного ритма и формы ФП, наличия или отсутствия ХСН и ХБП. Для оценки прогноза регистрировалась частота и тип неблагоприятных исходов. В качестве конечных точек, послуживших критериями неблагоприятных исходов, были определены следующие:

- 1) смертельный исход;
- 2) госпитализация по поводу декомпенсации ХСН;
- 3) госпитализация по поводу других сердечно-сосудистых заболеваний.

В ходе диссертационного исследования было проведено 3 субанализа. Для первого субанализа в соответствии с критериями включения и исключения 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.

Основным условием дизайна исследования было наличие стабильной ХСН и отсутствие острого почечного подтверждения и терминальной ХБП.

Обоснованность полученных автором выводов и рекомендаций аргументируется корректно выбранной и выполненной статистической обработкой материала.

Достоверность и новизна, полученных результатов. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, аргументируется грамотно рассчитанной выборкой количества больных, необходимого для получения статистически значимых результатов на обоих этапах диссертационного исследования, адекватным задачам большим комплексом рутинных и инновационных лабораторно-инструментальных методов исследований, корректным применением методов статистического анализа.

Диссертационная работа по своей новизне отличается тем, что таких клинических исследований, субъектами которых становятся больные ФП с бременем большого количества сопутствующих заболеваний, крайне мало из-за сложности дизайна исследования, определения критериев включения и исключения и статистической обработки при наличии более двух групп. Практически нет данных, характеризующих особенности течения ХСН и ХБП в условиях различных фенотипов ФП. Е.А. Полянская в представленном исследовании на достаточном объеме клинического материала реализовала поставленные задачи, касающиеся характеристики течения кардиоренального синдрома в сочетании с различными вариантами ФП, определила клинко-патогенетические предикторы развития ФП, произвела анализ отдаленного прогноза, оценив выживаемость пациентов и случаи повторных госпитализаций на протяжении двух лет.

На основании полученных результатов, автором сформулирован важный вывод о том, что формирование кардиоренального синдрома зависит от основного сердечного ритма: наличие перманентной формы ФП в сравнении с синусным ритмом ассоциируется не только с более тяжелым его течением и высокой частотой коморбидной патологии, такой как латентный железодефицит и патологическая артериальная жесткость, но и с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельных исходов, уже в течении года наблюдения.

Важным разделом работы, который вносит существенный вклад в понимание клинико-патогенетических взаимосвязей формирования сочетанного хронического синдрома «ХСН + ХБП» в зависимости от клинической формы ФП, являются доказательства того, что развитие кардиоренального синдрома зависит от клинической формы ФП: при наличии перманентной формы ФП, в отличие от персистирующей или пароксизмальной формы, развивается более тяжелая недостаточность кровообращения и ренальная дисфункция. Кроме того, перманентная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом взаимосвязана с худшим прогнозом, чем пароксизмальная/персистирующая формы ФП, уже в течение года наблюдения, и проявляется более высокой частотой и скоростью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу ХСН.

Инновационными выводами работы является активный поиск и определение предикторов развития различных клинических форм ФП у больных кардиоренальным синдромом, а также выявление новых общих патогенетических механизмов формирования этих коморбидных состояний, таких как активация коллагенообразования и гипертрофии кардиомиоцитов на основании таких показателей, как тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа и растворимый белок подавления онкогенности 2.

Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов. Автором сформулированы и обоснованы новые подходы к диагностике компонентов кардиоренального синдрома у больных с различными клиническими вариантами ФП. Рекомендуется расширение диагностического арсенала средств для оценки функции почек за счет определения концентраций цистатина С, соотношения альбумина/белка к креатинину мочи, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов для оценки канальцевой дисфункции, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа и растворимого белка подавления онкогенности 2 для оценки фибротического статуса, скорости пульсовой волны в аорте в дополнение к общепринятым показателям геометрии левого предсердия и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида.

Среди большого числа параметров-кандидатов определены предикторы развития различных клинических форм ФП, оценена их прогностическая ценность и диагностические значения. На основании выявленных предикторов развития различных клинических форм ФП у больных кардиоренальным синдромом рекомендована своевременная коррекция этих модифицируемых маркеров.

Оценка содержания диссертации, её завершенность. Работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов, глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Работа представлена в виде текста в объеме 248 страниц, набранного компьютерным способом. Список литературы представлен 338 источниками, из них 300 - иностранная литература, 38 – публикации российских авторов. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 56 рисунками.

Результаты диссертации отражены в 29 печатных работах, в том числе 16 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов работ на соискание ученой степени доктора

медицинских наук. Результаты работы достаточно полно доложены на европейских и ряде российских конференций и конгрессов.

Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации.

При изучении материалов диссертации, помимо отмеченных выше, возникли следующие вопросы:

1. С точки зрения автора, в каких случаях уместно использовать термины «хроническая болезнь почек», а в каких «кардиоренальный синдром»?
2. В первом субанализе рассматривались факторы риска постоянной ФП, которая является одной из форм данной аритмии. Почему именно постоянная форма, а не сама аритмия в виде любой из форм явилась предметом анализа?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа **Полянской Елены Александровны** «Фибрилляция предсердий и кардиоренальный синдром: клинко-патогенетические взаимоотношения и прогностические детерминанты», представленная 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 кардиоренального синдрома и предикторов неблагоприятного прогноза в зависимости от основного ритма и клинических фенотипов фибрилляции предсердий. По объему исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости представленная диссертация полностью 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 кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
МЗ Российской Федерации (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор Андреев Денис Анатольевич
(3.1.20. Кардиология)
Тел. +9 (985)222-45-85



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.
Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет)
адрес: 119991, Российская Федерация, г.Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефоны: +7(495) 609-14-00, Факс+7(499)248-01-81
Веб-сайт: <https://www.sechenov.ru/> E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru