

ОТЗЫВ

официального оппонента Виллевальде Светланы Вадимовны 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» (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Болезни системы кровообращения остаются ведущей причиной смерти в Российской Федерации, а снижение смертности от них имеет ключевое значение для достижения национальной цели – увеличения ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2030 году. При этом существуют стратегические и тактические подходы к снижению смертности от болезней системы кровообращения: первые предполагают популяционные вмешательства со снижением распространенности сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваемости, а вторые касаются групп высокого сердечно-сосудистого риска, где можно получить так называемые «быстрые победы». Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП), фибрилляцией предсердий как раз представляют собой группы высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска, для которых существуют доказанные лечебные стратегии, улучшающие прогноз.

Одновременное наличие у пациента ХСН, ХБП и фибрилляции предсердий ухудшает исходы каждого из заболеваний, определяет барьеры для реализации терапевтических вмешательств. Для выбора оптимальной тактики ведения важнейшее значение приобретает как можно более раннее выявление таких пациентов и понимание вклада каждого из компонентов в клинические исходы. При этом существуют трудности верификации диагноза ХСН при сохраненной фракции выброса левого желудочка, отсутствуют

валидированные критерии поражения канальцевого аппарата почек, которые могут быть более ранним маркером почечной дисфункции, чем нарушения фильтрации.

Мало исследований диагностических, клинических и прогностических особенностей именно тройного сочетания (ХСН, ХБП и фибрилляции предсердий), а их результаты противоречивы. На сегодняшний день существуют следующие нерешенные вопросы и пробелы в знаниях по проблеме: каковы особенности течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма и клинической формы фибрилляции предсердий, каковы факторы риска возникновения отдельных форм фибрилляции предсердий у полиморбидного пациента, каковы маркеры неблагоприятного прогноза.

Таким образом, работа Полянской Е.А., посвященная разработке концепции формирования и течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного сердечного ритма и клинической формы фибрилляции предсердий, является актуальной с научной и практической точек зрения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, характеризуются высокой степенью обоснованности. Это обусловлено выборкой, достаточной для получения достоверных результатов, выбранным дизайном и методами исследования, соответствующими поставленной цели и задачам.

Определенная автором цель сформулирована корректно в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы, соответствует специальности 3.1.20. Кардиология. Поставленные задачи в исследовании позволяют в полной мере реализовать его цель.

Среди 580 обследованных больных в исследование было отобрано 243 пациента. Дизайн исследования выбран в соответствии с решаемыми задачами диссертации и представляет собой клиническое двухэтапное наблюдательное исследование с проведением трех субанализов. На первом этапе в одномоментном скрининговом исследовании с ретроспективной оценкой данных определены закономерности формирования кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма и формы фибрилляции предсердий, факторы риска развития фибрилляции предсердий. На втором этапе в проспективном наблюдении (средняя продолжительность 17 месяцев) оценен долгосрочный прогноз пациентов.

Диссертационное исследование отличает широкий спектр методик клинического, лабораторного и инструментального обследования, как соответствующих актуальным клиническим рекомендациям по изучаемым нозологиям, так и инновационных. При этом следует отметить научную обоснованность выбора биомаркеров фильтрационной функции почек (цистатина С) и канальцевого повреждения (липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов), фиброза, апоптоза и гипертрофии (стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2), образования коллагена (тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа), артериальной жесткости.

С точки зрения методологии четко сформулированные критерии включения/ не включения в исследование, сосредоточенность именно на хроническом кардиоренальном синдроме, конкретные конечные точки (переменные интереса) в проспективной части, наличие групп сравнения, унифицированные условия обследования, адекватные задачам статистические методы, учет ключевых потенциально влияющих на результаты факторов, включая медикаментозную терапию, являются сильными сторонами работы.

Оценка прогностической значимости кандидатов-предикторов развития фибрилляции предсердий проводилась с помощью логистического регрессионного анализа, применялся ROC-анализ с расчетом количественного

показателя площади под кривой, для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Для оценки прогноза использовали построение кривых выживаемости Каплана-Мейера с последующим их сравнением.

Обсуждение результатов исследования аргументировано. Полученные в работе выводы и практические рекомендации полностью основаны на собственных результатах и соответствуют цели и задачам исследования.

Научная новизна и достоверность исследования и полученных результатов

Диссертант показала, что формирование хронического кардиоренального синдрома и прогноз у данной категории больных зависят не только от основного ритма сердца, но и от клинической формы фибрилляции предсердий. Наиболее неблагоприятным вариантом является сочетание ХСН, ХБП и перманентной формы фибрилляции предсердий, которое характеризуется более тяжелой сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, более выраженным ремоделированием левых отделов сердца, более тяжелыми нарушениями фильтрационной функции почек, более высокой частотой латентного железодефицита и более высокой частотой смертельных сердечно-сосудистых событий уже в течение года наблюдения по сравнению с больными с синусовым ритмом и персистирующей/пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Влияние персистирующей и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий на течение кардиоренального синдрома не различается, но более тяжелое его течение зависит от частоты и длительности пароксизмов фибрилляции предсердий и частоты сердечных сокращений во время приступа.

Инновационным аспектом работы является определение предикторов возникновения фибрилляции предсердий у больных кардиоренальным

синдромом. Установлено взаимное негативное влияние как фибрилляции предсердий и ее клинических форм на течение и формирование кардиоренального синдрома, так и его диагностических и патогенетических маркеров на риск возникновения различных клинических форм фибрилляции предсердий.

Кроме этого, автор выявила предикторную значимость в отношении риска развития фибрилляции предсердий у больных кардиоренальным синдромом таких новых маркеров, как растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, скорость пульсовой волны в аорте. При этом точки отсечения, чувствительность и специфичность различались в зависимости от клинической формы фибрилляции предсердий.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные результаты и сформулированные на их основании практические рекомендации имеют важное значение для реальной практики.

Согласно результатам проведенного исследования диссертант аргументированно демонстрирует необходимость расширенного диагностического алгоритма при наличии фибрилляции предсердий, включающего не только традиционные критерии верификации ХСН и ХБП, но и дополнительные маркеры, такие как растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, скорость пульсовой волны в аорте, показатели феррокинетики, которые не только определяют особенности патогенетических механизмов формирования кардиоренального синдрома, но и являются предикторами неблагоприятного прогноза, включая смертельные исходы.

Важное значение имеет подтверждение в данной популяции пациентов большей диагностической и прогностической значимости цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной на основании определения

цистатина С, по сравнению с креатинином сыворотки, а также самостоятельного значения оценки отношения альбумин/креатинин в моче.

Установлено, что у больных хроническим кардиоренальным синдромом определение новых биомаркеров в крови позволит оценить риск развития фибрилляции предсердий, как перманентной, так и персистирующей/пароксизмальной форм.

Результаты исследования позволяют предположить, что для пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой фибрилляцией предсердий и кардиоренальным синдромом предпочтительной окажется стратегия контроля ритма, поскольку перманентная форма фибрилляции предсердий ассоциирована с худшим прогнозом, в том числе с риском развития смертельных исходов уже в течение первого года наблюдения.

Полнота публикации результатов работы

По материалам диссертации опубликовано 29 печатных работ, в том числе 16 - в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты работы представлены на национальных и международных профильных научных конференциях и конгрессах.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций.

Список цитируемой литературы включает 338 источников, в том числе 38 отечественных и 300 зарубежных. Диссертация содержит 53 таблицы и 56 рисунков, дополняющих и иллюстрирующих ее текст.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлена научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы описано современное состояние изученности темы исследования, этот раздел завершается формулированием основных спорных и нерешенных вопросов, четко обосновывая актуальность исследования.

Подробно представлена общая характеристика включенных пациентов, дизайн исследования, обозначены критерии включения и исключения, описаны методы обследования и статистической обработки данных. Средние значения, медианы и интерквартильный интервал фракции выброса левого желудочка предполагают включение пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса. И хотя фракция выброса не являлась критерием включения/исключения, вероятно, имело бы смысл подчеркнуть особенность популяции в выводах и положениях научной новизны исследования. Формулировка критериев диагностики ХБП, предполагающая обязательное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м² с или без повышенной альбуминурии предопределило отсутствие в выборке пациентов с изолированной (без сниженной скорости клубочковой фильтрации) высокой или очень высокой альбуминурией. Эта группа пациентов представляет особый интерес и может быть предметом изучения в будущем. Также обращают внимание достаточно высокие значения медианы отношения альбумин/креатинин в моче по сравнению с литературными данными.

Результаты исследования изложены строго в соответствии с поставленными задачами. Указание положительной и отрицательной прогностической значимости, наряду с чувствительностью и специфичностью, дополнило бы представление результатов. В последующих исследованиях перспективным было бы создание и валидация прогностической шкалы, оценивающей риски формирования фибрилляции предсердий у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом.

Отличительной стороной изложения результатов является формулирование краткого резюме в конце каждой главы.

Особо следует отметить аргументированное обсуждение полученных результатов. В этом разделе автор не только сопоставляет собственные результаты с литературными данными, но и представляет концептуальные взаимосвязи компонентов кардиоренального синдрома в зависимости от основного сердечного ритма и клинической формы фибрилляции предсердий.

Выводы обоснованы и сформулированы на основании представленного фактического материала и соответствуют поставленным задачам.

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

Замечания

Принципиальных замечаний к работе нет. Выше указанные комментарии отражают большой интерес к выполненному исследованию и никоим образом не снижают общую положительную оценку.

В качестве научной дискуссии прошу автора ответить на следующие вопросы:

1. Как можно объяснить столь высокие (по сравнению с литературными данными) средние и медианные значения альбуминурии в изученной популяции пациентов?
2. Какие факторы определяют более высокую значимость латентного дефицита железа у пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом и перманентной, но не пароксизмальной/персистирующей фибрилляцией предсердий?
3. Учитывая полученные результаты по биомаркерам и артериальной жесткости каким Вам представляется оптимальный алгоритм обследования пациента с ХСН и ХБП для оценки риска развития фибрилляции предсердий?

4. На основании полученных результатов какие терапевтические стратегии у пациентов с ХСН и ХБП Вам представляются наиболее перспективными для предотвращения/отсрочки развития фибрилляции предсердий?

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 завершенной научно-квалификационной работой, выполненной при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Козиоловой Натальи Андреевны, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема формирования всеобъемлющего концептуального подхода к ранней диагностике, оценке прогноза пациентов с различными стадиями кардиоренального континуума и клиническими формами фибрилляции предсердий, что имеет важное значение для кардиологии, позволяя реализовать предиктивный персонифицированный подход к ведению пациентов.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Полянской Елены Александровны соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (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 автор Полянская Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. «Кардиология».

Официальный оппонент:

Начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, заведующая кафедрой кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор


Светлана Вадимовна
Виллевальде

Подпись профессора С.В. Виллевальде заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор


Александр Олегович
Недошивин



«23» мая 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Телефон: +7(812)702-37-30, сайт <http://www.almazovcentre.ru>, e-mail fmrc@almazovcentre.ru