

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Чесниковой Анны Ивановны 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. В настоящее время не вызывает сомнений высокая распространенность в популяции сочетания хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП). Так по данным европейского регистра среди больных ФП у 34% регистрируется ХСН, по результатам регистра RECORD AF - от 23% до 30% и зависит от формы ФП. Есть данные о том, что ХСН самое частое осложнение ФП в сравнении с частотой встречаемости инсульта и других тромбоэмболических осложнений. Как показывают рандомизированные клинические исследования (РКИ), чем тяжелее ХСН, тем чаще диагностируется ФП. Также известно, что сочетание ХСН и ФП значительно ухудшает прогноз больных: относительный риск общей смерти увеличивается в 2,4 раза, сердечно-сосудистой смерти - в 4,3 раза, прогрессирования ХСН – в 4,7 раза, как представлено в исследовании R.Nieuwlaet и соавт.

Однако вклад определенных форм в формирование ХСН различен. По данным немецкого регистра частота возникновения ХСН при перманентной форме составила 51,8%, при персистирующей форме – 42,3%, при пароксизмальной форме - 29,9%. Поэтому в большинстве исследований изучается взаимосвязь именно перманентной формы ФП и ХСН. Вклад персистирующей формы в формирование и прогрессирование ХСН исследован недостаточно, что и стало предметом изучения в диссертационной работе. Имеются противоречивые данные о том, что при развитии ХСН ее тяжесть не зависит от формы ФП.

Кроме этого, патогенетические механизмы возникновения сердечной недостаточности при пароксизмальной или персистирующей форме ФП традиционно рассматриваются с позиций не хронической, а острой сердечной недостаточности на фоне приступа, и связаны с частым и нерегулярным желудочковым ритмом, который формирует в большинстве случаев преходящую тахи-индуцированную дисфункцию левого желудочка. Поэтому логично возникает вопрос: почему у одних больных в

межприступный период не формируется ХСН, а у других – регистрируется тяжелая недостаточность кровообращения.

Анализ диссертационной работы показал, что автор еще при планировании дизайна исследования попыталась получить ответ на этот вопрос, предположив, что развитие ХСН и ее тяжесть у больных персистирующей формой ФП определяется не только наличием аритмии, а зависит от ее фенотипа (частоты, длительности приступов, ЧСС во время пароксизма). Лишь в единичных работах изучается данная проблема с таких позиций. Так по данным N.E. Wineiger и соавт. были выделены 2 подтипа по частоте и длительности пароксизмов ФП: подтип «стокатто», который характеризуется высокой частотой пароксизмов ФП и коротких по продолжительности, и подтип «легато», характеризующийся более длительными эпизодами ФП. Авторы предполагают, что первый подтип может оказывать более выраженное влияние на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, и, вероятно, на риск развития ХСН.

Заслуживает внимания в диссертации тот факт, что автор попыталась исключить влияние различной коморбидной патологии на формирование и прогрессирование ХСН у больных персистирующей формой ФП, которая, как известно в настоящее время, может независимо от наличия аритмии, быть предиктором недостаточности кровообращения. В диссертации, как часто наблюдается и в реальной клинической практике, у всех больных с персистирующей формой ФП были зарегистрированы ИБС и артериальная гипертензия.

Еще менее изученным, но весьма актуальным, является вопрос, который изучается в диссертации, о типе ХСН и состоянии органов-мишеней у больных с персистирующей формой ФП. Подавляющее большинство исследователей считают, что при наличии ФП преимущественно формируется ХСН с промежуточной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) при выраженной диастолической дисфункции. По данным немецкого регистра, у больных ФП и ХСН средняя ФВ ЛЖ составила $47 \pm 15\%$, несмотря на наличие у большинства больных ИБС. Однако данные о том, насколько зависит тип ХСН от формы ФП практически отсутствуют.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при ХСН расценивается в настоящее время как кардиоренальный синдром II типа. Данные о влиянии ФП, в том числе персистирующей формы, на функциональное состояние почек у больных ХСН ограничены и противоречивы. В исследовании PREVEND снижение СКФ не было связано с ФП, а ФП не оказывала влияния на почечную функцию. С другой стороны, есть убедительные данные о том, что снижение СКФ у больных ФП и ХСН

происходит быстро, что значительно увеличивает риск неблагоприятных событий. Формирование канальцевой дисфункции рассматривается в единичных исследованиях у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и постоянной формой ФП, а у больных с пароксизмами ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ не изучалось.

Состояние артериальной стенки у больных ХСН и ФП изучено в многочисленных исследованиях. Доказано, что ФП сопровождается увеличением артериальной жесткости, вклад персистирующей формы ФП в ремоделирование артериальной стенки и коллагенообразование не определен.

Таким образом, актуальность и перспективность диссертационного исследования не вызывает сомнений. Изучение закономерностей формирования ХСН и изменений органов-мишеней у больных ИБС и артериальной гипертензией на фоне персистирующей формы ФП в межприступный период позволит в определенной мере, с одной стороны, предупредить развитие недостаточности кровообращения и поражение органов-мишеней, с другой стороны, при возникновении ХСН и органной дисфункции обеспечить раннюю диагностику данной патологии и назначить своевременное адекватное лечение, позволяющее улучшить прогноз.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций аргументируется корректно представленными целью и задачами исследования, которые позволили раскрыть тему исследования, подтвердить его гипотезу.

Грамотно спланированный дизайн исследования явился важным инструментом реализации цели и задач. Обращает на себя внимание, что автор диссертации, не получив статистически значимых различий между группами с ХСН без аритмии и ХСН в сочетании с персистирующей формой ФП по тяжести, типу недостаточности кровообращения, не делает окончательные выводы, а проводит два ретроспективных субанализа, в которых решает задачи влияния фенотипических параметров персистирующей формы ФП на течение ХСН и поражение органов-мишеней.

Объем включенных в исследование больных достаточен (198 больных с ИБС и артериальной гипертензией, 106 из них с ХСН), что было обеспечено корректным расчетом объема выборки пациентов.

Аргументированные выводы и практические рекомендации диссертанту позволили получить используемые в работе не только известные и необходимые методики для подтверждения ХСН и поражения органов-мишеней, такие как эхокардиография, определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) и СКФ, основанной на расчете по сывороточному креатинину, оценка артериальной

жесткости с использованием неинвазивной артериографии, но и новые методы, которые позволяют на раннем этапе выявить наличие недостаточности кровообращения и органную дисфункцию, такие как определение в крови концентрации стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (ST2), которая увеличивается при минимальном ремоделировании левого предсердия и на ранних этапах ХСН, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP1), как интегрального маркера повышенного риска коллагенообразования, цистатина С, уровень которого повышается на ранних этапах снижения функции клубочков, концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), как маркера канальцевых нарушений.

Статистическая обработка материала диссертации проведена с использованием современной компьютерной программы, статистические методы подобраны корректно в соответствии с дизайном исследования и полученными данными.

Таким образом, определенные диссертантом научные положения, выводы, рекомендации обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, которые четко отражают смысл проделанной работы и полученных результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций. Использование в работе ранних и точных маркеров диагностики ХСН и поражения органов-мишеней позволили диссертанту выдвинуть собственную хорошо аргументированную гипотезу формирования недостаточности кровообращения у больных персистирующей формой ФП на фоне ИБС и артериальной гипертензии. По мнению автора возникновение ХСН не зависит от наличия собственно аритмии, а связано с ее особенностями: частота и длительность приступов, ЧСС во время пароксизма. В работе продемонстрировано, что маркеры тяжести ХСН, такие как параметры, отражающие выраженность диастолической дисфункции при выполнении эхокардиографии, концентрация в крови Nt-proBNP и ST2, представляющие выраженность миокардиального стресса, как желудочков, так и предсердий, нарастают по мере увеличения частоты и длительности пароксизмов год, и также зависят от ЧСС во время приступа. Автор в работе также показала один из патогенетических механизмов утяжеления ХСН по мере увеличения частоты и длительности приступов аритмии (или ЧСС во время пароксизма), который связан с прогрессированием коллагенообразования в миокарде с учетом динамики TIMP1.

Учитывая противоречивые данные о взаимосвязи ФП со снижением СКФ и отсутствие информации о влиянии ее персистирующей формы, автор, используя ранние, точные и дублирующие методики определения

филтратационной функции почек, одной из первых показала, что выраженность клубочковой дисфункции у больных ХСН, оцененная по расчетной СКФ с использованием креатинина и цистатина С, не зависит от наличия персистирующей формы ФП и ее характеристик.

В тоже время диссертант получила очень важные данные о том, что персистирующая форма ФП и ее фенотипы у больных ХСН взаимосвязаны с формированием канальцевых нарушений почек, которые ранее практически не изучались. Полученные результаты открывают новое направление в изучении формирования ренальной дисфункции, как у больных ХСН и ФП, так и при других кардиоренальных синдромах, которая может дебютировать не снижением СКФ или альбуминурией, а нарушениями канальцевого аппарата почки.

Автор в работе также подтвердила, что ремоделирование артериальной стенки у больных ХСН и персистирующей формой ФП, как и при наличии перманентной формы ФП, проявляется повышением артериальной жесткости и увеличением риска фиброза, нарастающими по мере увеличения частоты приступов фибрилляции предсердий в год и ЧСС во время пароксизма.

Оценка практической значимости. Диссертация С.В. Мироновой отличается тем, что в работе наряду с важными в теоретическом плане научными выводами разработаны необходимые для практического здравоохранения рекомендации. Автор предлагает у больных персистирующей формой ФП для диагностики ХСН, особенно при нормальной ФВ ЛЖ по эхокардиографии, использовать не один лабораторный маркер Nt-proBNP, который отражает преимущественно миокардиальное напряжение желудочков, но и ST2, увеличение концентрации которого свидетельствует о миокардиальном стрессе предсердий и позволит определить наличие ХСН на раннем этапе.

Для выявления ранней ренальной дисфункции у больных ХСН и персистирующей формой ФП автор рекомендует определять не только состояние клубочковой фильтрации, но и наличие канальцевой дисфункции, используя для этого дублирующие методы определения СКФ, основанные, как на сывороточном креатинине, так и цистатине С в крови, и определение NGAL в крови для оценки функции канальцев.

Для оценки состояния артерий у больных ХСН и персистирующей формой ФП автор предлагает использовать простой и воспроизводимый метод определения артериальной жесткости с помощью неинвазивной артериографии.

Группу больных персистирующей формой ФП, у которых частота длительных пароксизмов более одного в месяц, а ЧСС во время приступа

более 110 ударов в 1 минуту, автор рекомендует расценивать как группу риска по развитию или прогрессированию ХСН.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертация С.В. Мироновой написана в традиционном 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 текста, набранного компьютерным способом, включает 17 таблиц, 7 рисунков. Список литературы составлен в соответствии с современными правилами библиографии и включает 230 источников, 56 из которых отечественных авторов.

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. Как по Вашему мнению может изменить течение ХСН выполнение радиочастотной абляции больным с персистирующей формой ФП?

2. Почему в Вашем исследовании у больных ХСН и персистирующей формой ФП биомаркер миокардиального напряжения предсердий ST2 статистически значимо не отличался в сравнении с группой больных с ХСН без аритмии?

Вопросы вызваны интересом к данной проблеме и не снижают высокой положительной оценки работы. Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в ходе научной дискуссии.

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

Профессор кафедры внутренних болезней №1
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ростовский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук
(научная специальность 14.01.05 – кардиологи-
профессор

Чесникова Анна Ивановна

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, переулок
Нахичеванский, 29.

Телефон: +7(863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru,
веб-сайт: <http://www.rostgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Чесниковой А.И. заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Сапронова Наталья Германовна

