

## **ОТЗЫВ**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Гарловской Екатерины Иосифовны на диссертационную работу Дзюринч Татьяны Александровны на тему: «Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05- кардиология (медицинские науки)**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из актуальных проблем современной медицины, что связано с высокой распространенностью в популяции и частотой развития неблагоприятных исходов.

Согласно данным регистра РЕКВАЗА, проводимого на этапе амбулаторного оказания помощи пациентам, 82% респондентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) имели кардиальную коморбидную патологию. Коморбидность влияет на течение ХСН, приводя к увеличению числа госпитализаций при декомпенсации сердечной недостаточности и развитию фатальных осложнений. Так, согласно регистру ОРАКУЛ-РФ наиболее высокая летальность наблюдалась именно у полиморбидных больных с декомпенсацией ХСН, в том числе у 38% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 37% пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Проблема коморбидности ХСН и ХОБЛ обусловлена поздней диагностикой каждого из заболеваний, что связано с наличием общих факторов риска и схожих основных клинических симптомов. Вместе с тем диагностика и лечение пациентов с ССЗ зачастую

рассматривается в клинических рекомендациях в рамках одного заболевания, а ведение пациентов с коморбидной патологией предоставлено опыту практического врача.

ФП может быть как единственной причиной, так и следствием ХСН. Распространенность ФП в общей популяции составляет 0,5-1%, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью частота встречаемости данной аритмии достигает 50%. Известно, что наличие ФП у пациентов с ХСН ассоциируется с высоким процентом госпитализаций, которые обусловлены развитием тромбоэмболических осложнений и терминальной сердечной недостаточностью. Учитывая обратно пропорциональную зависимость между объемом форсированного выдоха за первую секунду и частотой развития ФП, очевидным представляется высокая встречаемость сочетания ФП и ХОБЛ. Безусловно, ХСН у пациентов с ФП и ХОБЛ характеризуется тяжелым течением и неблагоприятным клиническим прогнозом, что требует коррекции диагностических подходов и тактики ведения пациентов с данной коморбидностью.

Таким образом, диссертационная работа Дзюрич Т.А., посвященная оптимизации диагностики ХСН у коморбидных пациентов с ФП и ХОБЛ, является актуальной и современной, а указанные положения определяют ее научно-практическую направленность.

#### **СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ, РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

Обоснованность полученных результатов диссертационной работы подтверждается применением достаточного объема наблюдений (120 пациентов, распределенных в основную и 3 группы сравнения) и использованием современных лабораторных и инструментальных диагностических методов. Аргументированные результаты получены диссертантом при использовании в работе не только стандартных методик

для подтверждения ХСН, таких как оценка симптомов и клинических признаков, определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), эхокардиография, но и дополнительного определения в крови концентрации среднерегионарного про-предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), которая, как известно, увеличивается при ремоделировании предсердий на фоне нарушений ритма сердца, а также выполнения расширенного протокола эхокардиографического исследования с обязательной оценкой конечно-систолической и конечно-диастолической площади правого желудочка, параметров систолической функции правого желудочка.

Основные положения имеют научную и практическую значимость. Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вытекают из определения целей и задач исследования и полностью соответствуют фактическому материалу.

Статистическая обработка результатов исследования проведена грамотно, с применением необходимых корректных методов статистического анализа и учетом характера распределения показателей, что позволило автору правильно оценить полученные данные.

#### ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Достоверность результатов научно-квалификационной работы определяется достаточным объемом выборки, использованием адекватных диагностических методов и корректной статистической обработкой данных.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений, так как автором впервые определены патогенетические особенности ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ. В исследовании продемонстрировано, что степень проявления клинических симптомов и признаков ХСН зависит от наличия сопутствующей коморбидной патологий. Так, хроническая

бронхообструкция оказывала существенное влияние на выраженность одышки, вынужденного положения в постели и хрипов в легких у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ. Однако не установлено влияния нарушений ритма сердца и, в частности, ФП на результаты шкалы оценки клинического состояния пациентов с данной коморбидностью.

В работе проведен сравнительный анализ концентрации различных типов натрийуретических пептидов (NT-proBNP, MR-proANP) у пациентов исследуемых групп, дана оценка диагностической значимости маркеров для выявления ХСН у пациентов с ФП и хронической бронхообструкцией. Особого внимания заслуживает установленная взаимосвязь маркеров сердечной недостаточности и структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с ХСН и различной коморбидностью. Автором показано, что у больных ХСН на фоне ФП и ХОБЛ концентрация маркера NT-proBNP обусловлена более выраженным ремоделированием правого желудочка и имела прямую зависимость от расчетного систолического давления нем. Вместе с тем более высокий уровень MR-proANP у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ коррелировал с объемными параметрами левого и правого предсердий. Вышеизложенные результаты работы свидетельствует о различных патогенетических особенностях ремоделирования сердца у пациентов основной группы и групп сравнения.

Учитывая противоречивые данные об уровне сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с ССЗ, автор впервые показала, что концентрация SP-D превышала пороговое значение у больных ХСН всех групп, независимо от наличия ХОБЛ, что позволяет судить об участии системного воспаления в патогенезе ХСН. Диссертант получила результаты, свидетельствующие о наиболее высоком уровне маркера системного воспаления SP-D у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ. Вместе с тем более низкие значения SP-D в других группах, по мнению автора, обусловлены противовоспалительным эффектом препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ.

Основные научные положения и выводы являются результатом новых данных, полученных в настоящей работе, что позволяет оценить степень научной новизны как весьма высокую.

### ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Практическая значимость работы Т.А. Дзюрич несомненна. Продемонстрированы особенности структурно-функционального ремоделирования сердца у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и хронической бронхообструкции, которые необходимо учитывать для оптимизации протокола эхокардиографического исследования у данной категории пациентов.

Результаты анализа диагностической значимости различных типов натрийуретических пептидов у пациентов с ФП и ХОБЛ, а также пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ могут быть использованы для дифференцированного подхода к выбору маркера сердечной недостаточности при диагностике ХСН на этапах оказания амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи взрослому населению.

### ПОЛНОТА ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, 3 из которых в научных журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. В статьях и тезисах в полной мере отражены результаты исследования.

### ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и

списка литературы. Диссертация написана на 153 страницах машинописного текста, включает 36 рисунков и 18 таблиц. Список литературы содержит 196 источников, из которых 94 отечественных и 102 зарубежных авторов, соответствует современным правилам библиографии.

Введение работы включает актуальность исследования, сформулированную цель и задачи исследования, содержит научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Кроме того, во введении четко представлены основные положения работы, выносимые на защиту.

Обзор литературы отражает современное состояние проблемы. Подробное изучение большого числа отечественных и зарубежных научных источников позволило более глубоко раскрыть проблему коморбидности у пациентов с ХСН и хроническим бронхообструктивным синдромом, а также у больных с ХСН и ФП. Обзор литературы включает материал о распространенности пациентов с данной полиморбидностью, проблемах диагностики ХСН с сохраненной и промежуточной фракцией выброса левого желудочка при наличии коморбидной кардиопульмональной патологии.

Глава «Материалы и методы» включает клиническую характеристику пациентов, описание дизайна исследования, содержит критерии включения и критерии исключения из исследования. В главе подробно описаны клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистическая обработка материала диссертации проведена с использованием современной компьютерной программы, статистические методы подобраны в соответствии с дизайном исследования.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в 3-х главах. В главе 3 представлена оценка клинических симптомов СН у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ, проведен сравнительный анализ качества жизни больных ХСН разных групп. Автором показано, что у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ более выраженные симптомы и клинические признаки обусловлены именно наличием хронической бронхообструкции.

В главе 4 выполнен сравнительный анализ структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца у пациентов исследуемых групп. Так, у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ по сравнению с группой больных с ХСН и ХОБЛ без ФП установлены более высокие значения размера правого предсердия и правого желудочка, его конечно-систолической площади и более низкие значения систолической функции ПЖ, что позволило судить о вкладе ФП в ремоделирование сердца при данной сочетанной патологии. Вместе с тем оценить влияние хронической бронхообструкции на структурно-функциональные параметры сердца позволил анализ эхокардиографических показателей в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с группой ХСН и ФП без ХОБЛ, при котором выявлены более низкие значения объемных и линейных показателей предсердий, конечно-диастолической площади правого желудочка, толщины его свободной стенки и систолической функции правого желудочка.

Глава 5 содержит анализ концентрации маркеров сердечной недостаточности NT-proBNP и MR-proANP у пациентов исследуемых групп. В работе установлено, что уровень и NT-proBNP и MR-proANP превышал пороговые значения у всех пациентов с ХСН. Вместе с тем наиболее высокий уровень NT-proBNP автором определен у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, что обусловлено более выраженным ремоделированием правого желудочка и подтверждено наличием корреляционных связей между концентрацией NT-proBNP и расчетным систолическим давлением в полости правого желудочка. Наибольший уровень MR-proANP выявлен у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на фоне выраженных изменений левого и правого предсердий, что свидетельствует о его высокой диагностической значимости при выявлении ХСН у больных ФП без сопутствующей хронической бронхообструкции. Кроме того, в главе представлен сравнительный анализ концентрации маркера системного воспаления сурфактантного белка D у пациентов основной и групп сравнения.

В обсуждении полученных результатов проанализированы основные этапы работы, собственные данные корректно сопоставлены с данными других исследователей.

Выводы работы четко сформулированы, вытекают из представленного материала, соответствуют поставленным задачам. Содержание диссертационной работы отличается полнотой изложения материала, высокой степенью доказательности и логической завершенностью.

Автореферат соответствует общепринятым требованиям, содержит основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При изучении данной работы возникли следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, можно ли использовать определение уровня сурфактантного белка D для диагностики ХСН у коморбидных пациентов?
2. Можно ли исключить наличие ХСН у пациентов с ФП и ХОБЛ при значениях NT-proBNP до 125 пг/мл и уровне MR-proANP, превышающем пороговые значения?

Указанные вопросы обусловлены интересом к данной работе и не снижают высокой положительной оценки работы. Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в ходе научной дискуссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Т.А. Дзюрич на тему «Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Чесниковой Анны Ивановны, содержит новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности диагностики ХСН у пациентов с

сочетанием фибрилляции предсердий и ХОБЛ, имеющей существенное значение для кардиологии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Дзюрич Татьяны Александровны полностью соответствует всем требованиям, в том числе п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий кафедрой терапии  
и кардиологии федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Приволжский  
исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, доктор медицинских наук,  
профессор

Екатерина Иосифовна Тарловская

«12» мая 2020г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.И. Тарловской заверяю:

Первый проректор ФГБОУ  
ВО «ПИМУ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Клеменова Ирина Александровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1  
Телефон: +7-831-439-09-43, e-mail: rector@pimunn.ru