

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Сигитовой Ольги Николаевны на диссертационную работу Ефремовой Елены Владимировны «Клиническое и прогностическое значение хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность избранной темы

Кардиоренальный континуум – крайне важная проблема в коморбидной патологии. Сохраняется высокий уровень сердечно-сосудистой смертности, несмотря на все усилия современной медицины, отмечается рост числа пациентов с терминальной почечной недостаточностью по данным отечественной и зарубежной статистики. Хроническая болезнь почек (ХБП) не только негативно влияет на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и определяет необходимость обеспечения подхода, основанного на личностных ценностях и целях пациента. В рамках коморбидных состояний необходимо междисциплинарное взаимодействие, однако, клинические рекомендации либо не дают четких алгоритмов для данной категории пациентов, либо вовсе противоречат друг другу. В то же время ситуация усугубляется с возрастом, когда у пациентов увеличивается коморбидность и присоединяются геронтологические синдромы, когнитивный дефицит и потеря независимости. Несмотря на многогранность кардиоренальных взаимоотношений, при оценке коморбидности с использованием рекомендованного индекса коморбидности Чарлсон учитываются только наличие заместительной терапии и повышение креатинина более 265 мкмоль/л. Значимость ХБП также недооценивается в силу ожидаемого, но не обязательного, возрастного снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Использование биомаркеров в диагностике ХБП крайне актуально, но не имеет однозначного прикладного значения. У пациентов пожилого и старческого возраста использование биомаркеров может быть перспективным, однако отсутствуют клинические исследования их прогностической ценности, позволяющие с уверенностью использовать биомаркеры у коморбидных пациентов при кардиоренальном континууме.

Несмотря на верную врачебную тактику, достижение терапевтических целей становится невозможным, если пациент не имеет мотивации и удовлетворительной приверженности к терапии. Формирование высокой степени приверженности к лечению, в свою очередь, определяется не только режимом выбранной терапии, но и личностными особенностями, ожиданиями и целями пациента. Однако при наличии кардиоренальных взаимоотношений, пациентоориентированный подход, учитывающий качество жизни, когнитивный и личностный статус, межличностное взаимодействие, адаптационные возможности пациентов, наличие геронтологических синдромов, не изучен. Таким образом, диссертационное исследование Ефремовой Е.В., посвященное изучению важной научной междисциплинарной проблемы – значимости хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с позиций пациентоориентированного подхода, является своевременным и актуальным.

***Научная новизна, практическая значимость и достоверность
полученных результатов***

Научная новизна и практическая значимость полученных в исследовании результатов не подлежит сомнению.

Автором впервые на достаточной выборке пациентов продемонстрирована ведущая значимость ХБП в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-

сосудистой патологией, определена клиническая и прогностическая роль ХБП. При этом, в большинстве случаев у пациентов по снижению расчетной СКФ диагностируется 3 стадия ХБП, что зачастую недооценивается в клинической практике.

Впервые автором определен вклад патологии почек в функцию почек по показателю расчетной скорости клубочковой фильтрации, продемонстрирована прогностическая ценность и приоритетность перед общепринятым использованием расчетной СКФ в группе пациентов пожилого и старческого возраста (изобретение запатентовано, патент № RU 2723748 C1).

По результатам исследования был модифицирован индекс коморбидности Чарлсон путем добавления ХБП с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в параметр, оценивающий наличие патологии почек при расчете индекса коморбидности (изобретение запатентовано, патент № RU 2706975 C1). Использование модифицированного индекса позволяет точнее оценить годовую летальность по сравнению с оригинальным индексом коморбидности Чарлсон. Результат имеет бесспорную научную и практическую значимость, учитывая важность обязательной оценки коморбидности у всех пациентов, особенно пожилого и старческого возраста.

Автором проработаны факторы, влияющие на прогноз, при наличии кардиоренального континуума, разработана шкала оценки прогноза годовой летальности у пациентов старшей возрастной группы с сердечно-сосудистой патологией и ХБП, позволяющая при отсутствии альбуминурии/протеинурии ориентироваться на значение коморбидности, при наличии протеинурии – на оценку индекса тощей массы тела.

Впервые проведена оценка биомаркеров гипоксии, воспаления, миокардиальной и почечной дисфункции при наличии хронического кардиоренального синдрома, изучены прогностические возможности и отрезные точки. Автором разработан оригинальный алгоритм, демонстрирующий независимое от других факторов, влияние эндогенного

эритропоэтина на годовую летальность пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью.

Автором проведен комплексный анализ качества жизни пациентов с расчетом интегрального показателя, продемонстрировано негативное влияние ХБП на физический и психологический компоненты качества жизни. Проведена углубленная мультидисциплинарная оценка когнитивных функций, личностного профиля, стиля межличностного взаимодействия, механизмов психологических защит, геронтологических синдромов у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Продемонстрировано негативное влияние ХБП на личностный профиль пациента и адаптивные возможности, что приводит к затруднению осуществления пациентоориентированного подхода.

В результате детальной оценки информированности пациентов о наличии ХБП, факторов риска, поведенческих привычек, а также компонентов и степени приверженности к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни и медикаментозной терапии, разработаны алгоритмы, позволяющие прогнозировать степень приверженности к лечению, которые могут широко использоваться в практическом здравоохранении.

Достоверность полученных в диссертации результатов подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, адекватными современными методами исследования, использованием корректной статистической обработки.

Результаты диссертационной работы были представлены научной общественности в виде постерных и устных докладов на региональных, всероссийских и международных научных мероприятиях, в том числе: X, XV Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015; Москва, 2019); XIV Европейском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2015); V, VIII Международном форуме терапевтов и кардиологов (Москва, 2016;

Москва, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016; Казань, 2020); VII, VIII, IX Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018, 2019, 2020); Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2018), Европейском Конгрессе «Сердечная недостаточность» и Всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности (Вена, 2018; Афины, 2019; Барселона, 2020); Конгрессе Европейской Ассоциации по профилактической медицине (Лиссабон, 2019); 56-м Конгрессе Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантологии (Будапешт, 2019); 88-м, 89-м Конгрессе Европейского Общества по Атеросклерозу (Женева, 2020; Хельсинки, 2021); Международной НПК «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2020, 2021), Конгрессе Европейской Ассоциации по кардиоваскулярной визуализации (2020); 29-м, 30-м Европейском совещании по гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2019; Глазго, 2021); IV Всероссийской конференции молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 2021), и других.

Обращает внимание грантовая поддержка диссертационного исследования (Совет Грантов Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук в области знания «Медицина»: Свидетельство МК-1181.2017.7; Свидетельство МК-1812.2019.7).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы и достоверны. Диссертационное исследование основано на включении 758 пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией, наблюдавшихся в ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска», ГУЗ «УОКЦСВМП». Работа включала два этапа: ретроспективный анализ медицинской документации методом

сплошной выборки 286 пациентов согласно критериям включения и исключения и открытое проспективное когортное исследование методом сплошной выборки 472 пациентов согласно критериям включения и исключения со сроком наблюдения 12 месяцев. Методы исследования адекватны поставленным задачам, современны, включали ультразвуковую диагностику (эхокардиография, оценка индекса резистентности почек), кардиореспираторное мониторирование, комплексную оценку биомаркеров (фактор, индуцируемый гипоксией 1 α (HIF-1 α), эндогенный эритропоэтин, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, NT-proBNP, цистатин С, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)); валидные общепринятые методик оценки когнитивного статуса, личностного профиля, мотивационной сферы, качества жизни, наличия геронтологических синдромов и приверженности к терапии, в том числе, с использованием опроса и полуструктурированного интервью. Статистическая обработка выполнена с использованием современного программного обеспечения («StatSoft Statistica v.10.0.1011.6» (StatSoft, Inc, США), «IBM SPSS Statistics версия 23» (IBM, США), корректна и рациональна, проведена с использованием математического моделирования, что позволяет говорить об обоснованности полученных в диссертационном исследовании результатов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные пути их использования

Учитывая высокую распространенность ХБП с изолированным снижением расчетной СКФ - у более половины пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, очевидным является необходимость проведения обязательной диагностики ХБП с расчетом СКФ всем пациентам старшей возрастной группы, обратившимся за медицинской помощью.

Широкая распространенность ХБП с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² и негативное влияние ХБП на клинические особенности и

прогноз пациентов обуславливают целесообразность в практической деятельности врачей терапевтического профиля оценивать модифицированный индекс коморбидности Чарлсон, который учитывает наличие ХБП с 3 стадией. Значимость для науки и практики полученной модификации бесспорна и открывает новые возможности для оценки прогноза, учитывая приоритетность при сравнении с оригинальным индексом коморбидности.

Разработанная автором оригинальная оценка вклада патологии почек в снижение функции почек по показателю расчетной СКФ, позволяющая нивелировать возрастные изменения, имеет большую перспективу для научной и практической деятельности в области медицины внутренних болезней. Учитывая неоднозначность использования общепринятых расчетных формул, высокой коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией, учет вклада патологии почек в снижение функции почек позволяет оценить годовую летальность точнее СКФ, рассчитанной по СКД EPI.

Разработанные пошаговые прогностические алгоритмы, в том числе с использованием биомаркеров, целесообразны для широкого практического применения. Автором показана независимая значимость наличия альбуминурии/протеинурии, компонентов саркопенического ожирения (индекс тощей массы тела) и высокой коморбидности для оценки годовой летальности пациентов старшей возрастной группы при кардиоренальном континууме.

Особого внимания заслуживает оригинальный перспективный алгоритм с использованием биомаркеров, демонстрирующий прогностическую ценность биомаркера гипоксии (эндогенного эритропоэтина) над введенным в обязательный стандарт для диагностики и прогноза при хронической сердечной недостаточности NT-proBNP.

Пациентоориентированный подход, представленный в диссертации, целесообразен для использования в реальной клинической практике.

Шкалы, полученные при детальном изучении факторов, влияющих на формирование удовлетворительной приверженности к терапии, позволят оценить и провести мероприятия по улучшению приверженности к лечению. Следует отметить, что шкалы основаны на оценке когнитивного статуса, качества жизни и коморбидности, что позволяет говорить о возможности широкого внедрения в клиническую практику.

Перспективы разработки пациентоориентированных рекомендаций поддержаны грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 20-07-00672).

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 290 страницах машинописного текста, включает в себя: введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований), выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационная работа иллюстрирована 81 таблицей и 73 рисунками, разработаны 5 формул. Список литературы включает 373 источника, из них 90 – отечественных, 283 – зарубежных.

Во *введении* автором обоснована актуальность, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы цель и задачи, степень достоверности, личный вклад.

Обзор отечественной и зарубежной литературы дает полное представление о современном состоянии проблемы хронической болезни почек, коморбидности, качестве жизни и приверженности к терапии пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описан дизайн работы с указанием критериев включения и исключения, сроков наблюдения, конечных первичных точек, описана клиническая характеристика пациентов. Методы исследования основаны на современных клинических рекомендациях, включают как лабораторные, так и инструментальные

методы, валидизированные опросники и шкалы для оценки личностного профиля, когнитивного статуса, качества жизни, приверженности к лечению. Автором разработано 5 оригинальных формул (для оценки биомаркеров гипоксии, вклада патологии почек, индекса резистентности почек), модифицирован индекс коморбидности Чарлсон. Обращает внимание воспроизводимость использованных и разработанных методик, что имеет особую важность для дальнейшего использования в практике. Большая часть исследований проведена автором лично или при непосредственном его участии. Статистические методы с использованием ROC-анализа, метода Каплана – Мейера, регрессионной модели Кокса, многофакторного регрессионного анализа адекватны и рациональны .

Глава *«Результаты собственных исследований»* состоит из 8 частей и содержит непосредственные результаты работы. Изложение соответствует поставленным в работе задачам. Первая часть (3.1) посвящена изучению распространенности, коморбидности, клиническим особенностям хронической болезни почек. Автором показана ведущая роль ХБП в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией, дана подробная сравнительная характеристика коморбидности, клинических особенностей, лабораторных показателей, структурно-функциональных особенностей сердца, метаболического и нутритивного статуса пациентов пожилого и старческого возраста при наличии ХБП. По результатам исследования автором был модифицирован индекс коморбидности Чарлсон и показана его прогностическая значимость. Вторая часть (3.2) описывает оригинальную разработку оценки вклада патологии почек в снижение функции почек по показателю расчетной скорости клубочковой фильтрации, прогностические возможности показателя. Также в данной части оценивается и модифицируется индекс резистентности почек, что является перспективным направлением. Третья часть (3.3) описывает комплексное исследование биомаркеров гипоксии; миокардиальной, почечной дисфункции и воспаления

у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Следует отметить выбор перспективных прогностических биомаркеров (HIF-1 α , эндогенный эритропоэтин, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, VEGF) для пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом. В четвертой части (3.4) автором проведен анализ конечных точек исследования и факторов, определяющих прогноз пациентов. На основании полученных данных разработаны алгоритмы оценки прогноза годовой летальности, в том числе, с использованием биомаркеров гипоксии. Пятая и шестая части (3.5-3.6) посвящены изучению качества жизни, когнитивных функций, старческой астении, личностным особенностям и механизмам адаптации у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек с позиций пациентоориентированного подхода. В седьмой и восьмой части (3.7-3.8) проводится анализ информированности пациентов, факторов, определяющих приверженность медикаментозному и немедикаментозному лечению, на основании которых разработаны прогностические шкалы оценки приверженности к терапии, которые могут быть широко использованы в клинической практике.

В «Обсуждении результатов собственных исследований» автором проведен глубокий анализ результатов работы, их сравнение с отечественными и зарубежными исследованиями, возможности и перспективы полученных данных.

Результаты диссертационного исследования суммируются в выводах, полностью соответствующих поставленным задачам.

Практические рекомендации сформулированы четко и могут быть широко использованы в практическом здравоохранении. Результаты исследования внедрены в работу практического здравоохранения (ГУЗ «ЦГКБ г. Ульяновска», ГУЗ «УОКЦСВМП», ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»), также и с образовательными целями на

клинических базах кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Автореферат Ефремовой Е.В. соответствует основным положениям диссертационного исследования и оформлен согласно требованиям к научным работам. Диссертационная работа Ефремовой Е.В. полностью соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

По теме диссертационного исследования имеются 55 научных работ, включающих 19 статей, входящих в Перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ (из которых 10 цитируются в международных базах WoS, Scopus), 1 статья – WoS и Scopus, 3 патента на изобретение.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Единственное предложение в дальнейших публикациях термин «вклад патологии почек в расчетную СКФ» у пациентов пожилого и старческого возраста, заменить на «вклад патологии почек в снижение функции почек по показателю рСКФ», поскольку СКФ является только показателем, хотя и интегральным, а патология почек не может вносить вклад в показатель.

В продолжение обсуждения работы хочу задать автору вопросы:

1. Какие Вы видите перспективы в использовании оценки вклада патологии почек в снижение функции почек по показателю рСКФ?
2. Учитывая полученные результаты о низкой информированности пациентов о наличии ХБП и противоречиях в ожиданиях и поведении врачебного персонала, какие пути решения проблемы возможны в условиях реальной клинической практики?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Ефремовой Елены Владимировны «Клиническое и прогностическое значение хронической

болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией», является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена актуальная для медицинской науки и практики проблема – определено клиническое и прогностическое значение хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией с позиций пациентоориентированного подхода. По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, диссертационное исследование полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10, 11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Ефремова Елена Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.04 Внутренние болезни), профессор

Ольга Николаевна Сигитова
30.09.2021г.

Подпись д.м.н., профессора Сигитовой Ольги Николаевны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Ильшат Ганиевич Мустафин

Адрес организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России), 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г.Казань, ул. Бутлерова, д.49. Тел. 8 (843) 236-06-52, Адрес электронной почты: rector@kazangmu.ru