

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой терапии ИПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Лебедева Петра Алексеевича 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

Рост заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями – ведущая проблема современной медицины. Увеличение доли пациентов пожилого и старческого возраста рассматривается как один из вызовов современному здравоохранению и требует комплексного мультидисциплинарного подхода. Пациенты старшей возрастной группы в подавляющем большинстве представляют собой пациентов с высокой коморбидностью, в связи с чем изучение структуры коморбидности и влияния не только на прогноз, но и на качество жизни пациентов является необходимым и обоснованным. Сердечно-сосудистая патология сохраняет лидирующие позиции в структуре смертности населения. В свою очередь распространенность хронической болезни почек (ХБП) увеличивается, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией – до 50% по разным источникам. Кардиоренальные взаимоотношения широко изучаются, учитывая взаимное негативное влияние на клиническое течение и прогноз. Однако, в реальной клинической практике у пациентов пожилого и старческого возраста проблема остается недооцененной, что связано с одной стороны с несвоевременной диагностикой, с другой – с трудностями нефропротекции у коморбидных пациентов. Пациентоориентированный подход предполагает также изучение прогностического значения

биомаркеров, практическое применение которых затруднено при коморбидности, в том числе, при кардиоренальном синдроме. Патогенетические аспекты хронической гипоксии и воспаления могут быть перспективными при хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, однако изучены недостаточно.

В настоящее время здравоохранение уходит от концепции, направленной на болезнь, к пациентоориентированному подходу, учитывающему качество жизни и возможности полноценного функционирования пациента. Однако данных, позволяющих оценить возможности данного подхода в реальной клинической практике не достаточно, особенно в аспекте кардиоренального синдрома. Когнитивный дефицит, нарушение социального функционирования, геронтологические синдромы, как и формирование удовлетворительной приверженности не только к медикаментозной терапии, но и коррекции образа жизни, зачастую не учитываются при разработке терапевтического алгоритма. В связи с чем, актуальность темы диссертационной работы Ефремовой Е.В., направленной на изучение клинического и прогностического значения хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией с позиции пациентоориентированного подхода, не вызывает сомнений.

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

Автором впервые проведен анализ коморбидности пациентов старшей возрастной группы со стабильной сердечно-сосудистой патологией, определена высокая распространенность ХБП (63,9%) и ее определяющий вклад на клинической состоянии пациентов. Автор проанализировал структуру ХБП, продемонстрировав необходимость оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у всех пациентов пожилого и старческого

возраста с сердечно-сосудистой патологией, подчеркнув диагностику ХБП преимущественно по изолированному снижению СКФ.

Впервые проведена модификация общепринятого для диагностики коморбидности индекса коморбидности Чарлсон, позволяющая учитывать ХБП с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² и имеющая приоритет при оценке прогноза над оригинальным индексом. Разработанная модификация найдет широкое применение в практической деятельности не только специалистов терапевтического профиля, но и медицины в целом, учитывая необходимый мультидисциплинарный подход к коморбидным пациентам.

В ходе работы автором впервые разработана оценка вклада патологии почек в расчетную СКФ, позволяющая не учитывать возрастные изменения функции почек и имеющая лучшую прогностическую ценность, чем общепринятый расчет СКФ по формулам. Данная оригинальная разработка имеет несомненную новизну и перспективность не только для научного, но и практического применения, учитывая возможности для оценки прогноза.

Оригинальные разработки автора имеют патентную защиту – получено 3 патента на изобретение. На основании полученных в ходе исследования данных о факторах, определяющих прогноз пациентов при кардиоренальном синдроме, автором разработана прогностическая шкала, включающая оценку альбуминурии/протеинурии, индекса тощей массы тела и коморбидности согласно модифицированному индексу коморбидности Чарлсон. Пошаговый алгоритм удобен и рекомендован к использованию в реальной клинической практике у пациентов старшей возрастной группы.

Автором впервые проведен анализ перспективных к изучению биомаркеров гипоксии (фактор, индуцируемый гипоксией 1 α (HIF-1 α), эндогенный эритропоэтин (эЭПО)), воспаления (интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18)), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), определены их взаимосвязи с функцией почек и прогностическое значение у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и ХБП. Автором разработаны

оригинальные формулы для оценки биомаркеров гипоксии, разработан оригинальный индекс гипоксии (отношение ЭЭПО к HIF-1 α), показана его прогностическая значимость.

Впервые при анализе прогноза с использованием биомаркеров автором продемонстрирован независимый приоритет эндогенного эритропоэтина над широко используемым N-концевым предшественником мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), разработана прогностическая шкала для пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, рекомендованная к широкому применению в клинической практике.

Автором с позиции пациентоориентированности проведен комплексный анализ когнитивной, личностной, мотивационной сферы пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, проанализировано качество жизни и факторы, влияющие на качество жизни, распространенность и значение старческой астении, недостаточности питания у пациентов старшей возрастной группы. Впервые показано негативное влияние ХБП как ведущей в структуре коморбидности на качество жизни, выраженность тревожности и депрессивных реакций, наличие дезадаптации. Автором проанализированы межличностные отношения, показана существующая на современном этапе проблема в недостаточной информированности пациентов и несоответствии ожиданий действиям медицинского персонала, что не позволяет полноценное осуществление пациентоориентированного подхода.

Впервые проведен комплексный анализ приверженности к терапии, показана низкая мотивация как к модификации образа жизни, так и лекарственному приему пациентов пожилого возраста при кардиоренальном синдроме. В ходе исследования разработаны алгоритмы, позволяющие оценить степень приверженности к лечению. Данные пошаговые алгоритмы позволят в условиях реальной клинической практики прогнозировать неудовлетворительную

приверженность к терапии и разработать комплекс мер для формирования высокой степени приверженности. Автором впервые проведен анализ риска лекарственных осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, продемонстрирован высокий риск межлекарственных взаимодействий, что также необходимо учитывать при пациентоориентированном подходе к данной группе пациентов.

Достоверность полученных автором результатов определяется грамотно разработанным дизайном исследования, соответствующим цели и задачам. План работы, этапы исследования, длительность проспективного наблюдения, объем обследованных пациентов, выбранные методы исследования и статистической обработки отвечают современным требованиям к научным работам.

Результаты диссертационного исследования были многократно представлены на конференциях и конгрессах регионального, всероссийского и мирового уровня. Автор также представляла результаты научной работы на конкурсах молодых ученых и получила грантовую поддержку Совета 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). Перспективность полученных в диссертации выводов поддержана РФФИ (проект № 20-07-00672).

Таким образом, научная новизна, практическая значимость и достоверность полученных результатов очевидна и не подлежит сомнению.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов (758 пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, в том

числе, 472 – в проспективном этапе исследования), корректным дизайном с длительным периодом наблюдения и твердыми конечными точками. Методы исследования современны и адекватны поставленным в исследовании задачам, включают в себя комплексное обследование пациента с использованием современных лабораторно-инструментальных методов: эхокардиографических, ультразвуковых методов диагностики, кардиореспираторного мониторинга, исследование биомаркеров (HIF-1 α , эндогенный эритропоэтин, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, NT-proBNP, цистатин С, VEGF), определение состава тела. Также следует отметить многосторонний подход к оценке когнитивных функций, качества жизни с расчетом интегрального показателя качества жизни, личностного профиля, геронтологических синдромов и приверженности к лечению. Все методики валидные, основанные на современных клинических рекомендациях и стандартах. Статистическая обработка производилась с использованием современных программных пакетов и методов математического моделирования, что позволило автору обосновать выводы и сформулировать практические рекомендации, отвечающие задачам исследования.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа соответствует традиционной схеме изложения, представлена на 290 страницах, включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований), выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Диссертационное исследование иллюстрировано 81 таблицей и 73 рисунками. Список литературы содержит 373 источника, из них 90 – отечественных, 283 – зарубежных.

Обзор литературы включает в себя подробный анализ современного состояния проблемы хронической болезни почек у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. Автор представляет данные отечественных и

зарубежных исследователей по эпидемиологии, диагностике и пациентоориентированному походу у пациентов старшей возрастной группы с ХБП. Отдельная часть посвящена коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП, сделан акцент на кардиоренальные взаимоотношения, на социально-экономическое бремя коморбидности в целом и необходимость мультидисциплинарного подхода. Автором обсуждается многофакторность формирования удовлетворительной долгосрочной приверженности к терапии и низкая мотивацию пациентов к лечению, несмотря на многочисленные исследования в этой области. Автор подчеркивает актуальность текущего состояния проблемы хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией с позиций пациентоориентированного подхода.

Глава «Материалы и методы» содержит клиническую характеристику пациентов ретроспективного и проспективного этапов, критерии включения и исключения, длительность периода наблюдения и конечные точки, подробное описание методов исследования. Обращает внимание описание разработанных автором оригинальных формул для оценки вклада патологии почек в расчетную СКФ, модификации индекса резистентности почек, коррекции биомаркеров гипоксии на гемоглобин (HIF-1 α , эндогенный эритропоэтин) и оригинального индекса гипоксии. Также автор описывает оригинальную модификацию индекса коморбидности Чарлсон, которая учитывает ХБП с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Для осуществления пациентоориентированного подхода автором используется комплексный анализ качества жизни, когнитивного и личностного статусов, наличия геронтологических синдромов (старческой астении, недостаточности питания), характера межличностных отношений и механизмов психологической защиты, информированности о факторах риска и ожиданиях пациентов, компонентов приверженности к терапии, риска лекарственных

осложнений при помощи валидных общепринятых методик с использованием опроса и полуструктурированного интервью. Обращает внимание корректный и многоуровневый подход к статистической обработке результатов с использованием ROC-анализа, логистического регрессионного анализа, регрессионной модели Кокса, множественной логистической регрессии и метода деревьев решений.

Третья глава «Результаты собственных исследований» содержит основные итоги проведенного научного исследования, представленные в 8 подглавах в логическом соответствии с поставленными в работе задачами. Автором подробно описывается распространенность ХБП среди пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной сердечно-сосудистой патологией, структура и оценка коморбидности с использованием модифицированного на основании полученных в ходе исследования данных индекса коморбидности Чарлсон, клинические особенности пациентов пожилого и старческого возраста при наличии кардиоренального синдрома. Обращает внимание перспективность и научная значимость разработанной и описанной оценки вклада патологии почек в расчетную скорость клубочковой фильтрации (подглава 3.2). Автором показана прогностическая значимость вклада патологии почек в расчетную СКФ и приоритетность перед традиционной расчетной СКФ. Также интересна оценка сосудистой жесткости и индекса резистентности почек у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек, и оригинальная авторская модификация, позволяющая косвенно оценить сосудистый возраст почек. Автором проведена оценка биомаркеров миокардиальной, почечной дисфункции, гипоксии и воспаления у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек, а также их прогностическая значимость. На основании многофакторных анализов разработаны пошаговые шкалы оценки прогноза годовой летальности, в том числе, с использованием биомаркеров, воспроизводимые в реальной

клинической практике. Подглавы 3.5-3.6 посвящены возможностями пациентоориентированного подхода с изучением компонентов качества жизни, когнитивных функций, личностных особенностей и механизмов адаптации у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек, показан негативный вклад ХБП. Информированность и приверженность к рекомендациям по модификации образа жизни и медикаментозной терапии пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией и хронической болезнью почек представлены в подглавах 3.7-3.8 с разработкой пошаговых алгоритмов, позволяющих определить степень приверженности к терапии и своевременно провести превентивные мероприятия.

Четвертая глава «Обсуждение результатов собственных исследований» представлена подробным анализом полученных в работе данных, их сравнением с отечественными и зарубежными результатами, обсуждением возможных перспектив.

Выводы и практические рекомендации сформулированы убедительно и отвечают поставленным задачам диссертационного исследования.

По результатам диссертационной работы имеется 55 научных публикаций, включающих 19 статей ВАК (из которых 10 цитируются в международных базах), 1 статья WoS и Scopus.

Диссертационная работа Ефремовой Е.В. полностью соответствует специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные результаты диссертационной работы, оформлен согласно стандартам ВАК.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В качестве дискуссии хотелось бы уточнить у автора следующие моменты:

1. Чем объясняется уменьшение общего объема воды в структуре тела у пациентов с ХБП по отношению к группе сравнения ?
2. Есть ли статистические доказательства большей точности модели прогноза, предложенной вами в сравнении с традиционной расчетной СКФ?
3. В вашей работе хорошо представлены компоненты пациент-ориентированного подхода , в том числе и те, с которыми связана некомплаентность. Каким образом в вашей работе учитывалось влияние комплаентности пациентов на прогноз?
4. Вы констатировали , что в среднем пациентам было назначено 6 препаратов, что негативно отражается на комплаентности. Проводился ли вами анализ правомочности (соответствия диагнозу) назначения компонентов фармакотерапии?
5. Каким образом в реальной клинической практике можно использовать полученные данные о личностном профиле и дезадаптации пациентов при наличии у них ХБП?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

Диссертационная работа Ефремовой Елены Владимировны «Клиническое и прогностическое значение хронической болезни почек в структуре коморбидности пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение важной для медицинской науки и практики проблемы – определения прогноза у пациентов с хронической болезнью почек пожилого и старческого возраста в сочетании с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе фенотипирования с позиций пациент-

