

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника, профессора кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики с курсом детской кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Авериной Ирины Ивановны на диссертационную работу Кирилловой Венеры Вячеславовны: «Прогнозирование и оптимизация диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Актуальность темы

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) остаётся одной из наиболее сложных проблем в практической кардиологии – как с позиции своевременной диагностики с определением фенотипа и даже генотипа, так и с позиции ранней профилактики прогрессирования сердечной недостаточности, контроля факторов риска и обоснованного выбора рекомендованной болезнь-модифицированной терапии, в том числе с использованием диуретиков с достижением максимально-переносимых доз. Сделан акцент на обратимости сердечной недостаточности, что является актуальной практической целью современного лечения. Кроме того, по аналогии с измерением диаметра нижней полой вены (НПВ) для оценки застоя в большом круге кровообращения выбран новаторский, очень логичный, понятный и простой способ оценки венозного застоя в малом круге – определение максимального и минимального диаметров ЛВ. Напомню, что по увеличению объёма левого предсердия (ЛП) и ухудшению его механической функции, определяемой по пиковой максимальной деформации в резервуарную фазу цикла ЛП, можно косвенно судить о повышении венозного легочного давления, появлении застоя. Но для определения деформации ЛП нужно использовать

специальное оборудование, рабочие станции, дополнительные программы, которые доступны только в Центрах экспертного класса.

В работе впервые установлена распространённость предстатии СН (49%), хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) с повышенным (16,8%) и нормальным (34,2%) давлением наполнения левого желудочка (ЛЖ) в российской популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Это даёт нам чёткое понимание масштаба проблемы: более 80% пациентов с АГ имеют структурно-функциональные изменения сердца, но лишь каждый шестой имеет верифицированное повышенное давление наполнения, что важно для диагностики диастолической дисфункции и подбора патогенетического лечения.

Автором разработана и валидизирована прогностическая модель развития ХСНсФВ с коэффициентом детерминации $R^2=0,952$, который показывает, насколько точно математическая модель описывает реальные данные для модели развития ХСН. Выявлены пять предикторов (по убыванию силы влияния): максимальный диаметр ЛВ $> 19,5$ мм, объём ЛП > 72 мл, наличие фибрилляции предсердий (ФП), индекс массы тела (ИМТ) > 23 кг/м², возраст > 67 лет. Совокупность представленных предикторов детерминируют значение исхода развития ХСНсФВ на 95,2%, таким образом, если у пациента разовьётся ХСН, то в 95,2% случаев причина будет именно в этих пяти факторах. Для медицины это почти идеальное предсказание, что говорит об удачно подобранных предикторах.

Трёхлетняя заболеваемость ХСНсФВ в группе предстатии СН составила 8,7% – это реальная цифра, на которую можно ориентироваться при планировании диспансерного и динамического наблюдения.

Впервые доказана высокая прогностическая сила измерения диаметров легочных вен для определения венозной легочной гипертензии ($R^2=0,640$). Это означает, что если у пациента повышено давление в ЛП, то в 64% случаев будут увеличены легочные вены. Остальные 36% - это влияние других механизмов

(например, сократимость миокарда, скорость кровотока, вязкость крови), которые влияют на давление, но не меняют диаметр вен. Для диагностического теста это достаточно высокий результат (чувствительность 89%, специфичность – 86%). Установлены чёткие пороговые значения: максимальный диаметр правой верхней легочной вены (ЛВ) $> 19,7$ мм (чувствительность 89,3%, специфичность 85,7%) и минимальный диаметр > 10 мм (чувствительность 71,4%, специфичность 85,7%). Это принципиально новый, доступный и неинвазивный метод, который может быть внедрён на любом уровне оказания помощи, особенно, у пациентов с нормальным давлением наполнения левого желудочка в покое, у которых стандартные эхокардиографические критерии зачастую недостаточны для верификации диагноза, а диастолический стресс-тест имеет существенные ограничения выполнимости в реальной амбулаторной клинической практике.

Автором впервые продемонстрировано, что дилатация легочных вен является более ранним маркером венозного застоя, чем В-линии при УЗИ лёгких. Пациенты с инвазивно подтверждённым повышенным давлением в ЛП имели дилатацию ЛВ при отсутствии значимых В-линий ($1,00 \pm 0,50$), что указывает на то, что дилатация ЛВ отражает внутрисосудистый компонент застоя, тогда как В-линии появляются только при интерстициальном отёке.

Впервые показано, что добавление петлевого диуретика (торасемида) пациентам с нормальным давлением наполнения ЛЖ в покое, но с дилатацией ЛВ, приводит к клинически и статистически значимому улучшению: уменьшению индексированного объёма ЛП (ИОЛП) на 30%, регрессу никтурии и потливости, увеличению дистанции теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), а главное – отсутствию госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение 3 лет (в группе без диуретика – 9 госпитализаций, $p=0,002$).

Это меняет парадигму: диуретики перестают быть только средством «снятия отёков и застоя» и становятся инструментом профилактики прогрессирования СН.

Впервые продемонстрировано, что у пациентов с пароксизмальной ФП и ХСНсФВ с нормальным давлением наполнения ЛЖ добавление торасемида уменьшает ИОЛП на 22% и диаметры ЛВ, а также предотвращает рецидивы пароксизмов ФП в течение 12 месяцев ($p < 0,001$). Это открывает новое направление в лечении ФП – воздействие на гемодинамический компонент (венозный застой) как на триггер аритмии.

Диссертационное исследование Кирилловой В.В. посвящено чрезвычайно значимой и сложной проблеме современной кардиологии – диагностике и прогнозированию ХСНсФВ. Особую ценность работе придаёт выявление предикторов развития и усугубления ХСНсФВ у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), пароксизмальной и постоянной фибрилляцией предсердий, что является актуальной задачей профилактической медицины.

Создание доступного неинвазивного способа для верификации венозной легочной гипертензии на ранней стадии СН без применения нагрузочных проб является крайне актуальным, особенно для полиморбидных пациентов. Невозможность уточнить давление в ЛП и конечно-диастолическое давление в ЛЖ может привести к задержке назначения диуретической терапии и увеличению частоты госпитализаций.

Таким образом, диссертационное исследование Кирилловой Вены Вячеславовны, несомненно, новаторское, актуальное как в теоретическом, так и в практическом плане.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов базируется на достаточном объёме клинического материала: в исследование включены 726 пациентов с артериальной гипертензией, прошедших комплексное обследование с использованием стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов. Верификация повышенного давления наполнения ЛЖ выполнена у 30 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий во время

радиочастотной катетерной абляции легочных вен с применением катетеризации предсердий – метода, признанного референтным в соответствии с действующими рекомендациями ЕОК и РКО. Данная референтная группа позволила автору доказать точность своего метода (измерения диаметров легочных вен), определить пороговые диагностические характеристики: максимальный диаметр $> 19,7$ мм, минимальный диаметр > 10 мм (чувствительность 89,3%, специфичность 85,7%, площадь под ROC-кривой $> 0,9$). Длительность наблюдения – от 3 месяцев до 3 лет – соответствует задачам как диагностической, так и прогностической части работы. Статистические методы (логистическая регрессия, ROC-анализ, метод Каплана-Мейера) адекватны целям исследования. Выводы диссертации органично вытекают из задач и полученных данных. Рекомендации отражают суть полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 17 российских и международных конгрессах – в том числе на Европейском конгрессе по СН (Париж 2017; Вена 2018; Афины 2019; Барселона 2020). По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, включая 18 публикаций в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикаций результатов диссертационных исследований (в том числе 6 статей в журналах ВАК К1-2, 8 – в журналах, входящих в базу цитирования Scopus, 2 патента на изобретение, 2 патента на промышленный образец).

Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Научная новизна диссертации определяется в первую очередь междисциплинарным подходом к оценке состояния малого круга кровообращения. Автор предлагает оценивать максимальный и/или минимальный диаметры легочных вен для выявления венозной легочной гипертензии у пациентов с артериальной гипертензией и ХСНсФВ с нормальным

давлением наполнения левого желудочка в покое, что является логичным с точки зрения патофизиологии. Установление чётких количественных критериев дилатации правой верхней легочной вены как маркера повышения давления в левом предсердии (максимальный диаметр $> 19,7$ мм, минимальный диаметр > 10 мм) – это значимый вклад в методологию функциональной диагностики. Особого внимания заслуживает выявленная связь между венозным легочным застоем и такими неочевидными клиническими проявлениями, как никтурия с преобладанием ночного диуреза и повышенная потливость. Никтурия и потливость могут быть связаны с нейрогуморальной активацией и перераспределением кровотока, вызванного именно легочным застоем. Никтурия – это классический признак недостаточности ЛЖ (застоя в малом круге), при недостаточности правого желудочка (ПЖ) механизм обратный – в результате венозного застоя, клубочковая фильтрация падает, диурез уменьшается. В ответ на повышение давления в ЛП и легочных венах происходит активация волноморецепторов в ЛП (рефлекс Бейнбриджа), что приводит к снижению секреции антидиуретического гормона, активации симпатической системы, в результате чего почки перестают концентрировать мочу. Ночью в горизонтальном положении усиливается венозный возврат к сердцу, что приводит к увеличению количества разведенной мочи. Потливость также является проявлением компенсаторной симпатической активации и дисфункции эндотелия, что сужает сосуды и стимулирует потовые железы.

Это возвращает нас к ценности тщательного сбора анамнеза, что крайне важно в работе клинициста.

С практической точки зрения, разработанный алгоритм позволяет амбулаторному врачу без дополнительного дорогостоящего оборудования своевременно выявлять задержку жидкости в малом круге кровообращения у пациентов с ХСНсФВ с нормальным давлением наполнения левого желудочка, своевременно назначать и корректировать диуретическую терапию, предотвращая госпитализацию пациентов с острой декомпенсацией ХСН.

Результаты диссертационного исследования Кирилловой Венеры Вячеславовны могут быть использованы в работе врачей кардиологов, врачей функциональной и ультразвуковой диагностики, на стационарном и что более ценно на амбулаторном этапах.

Личный вклад и публикации автора

Из текста диссертации следует, что представленные результаты получены автором лично и при его непосредственном участии на всех этапах исследования: информационного поиска, забора материала для лабораторного исследования, определения цели и задач исследования, формулировки научных положений, статистической обработки материала, анализа полученных результатов, формулировки выводов и практических рекомендаций. Ценным является непосредственное проведение автором первичных, повторных консультаций, эхокардиографического исследования включенным в работу пациентам. Результаты исследования представлены в опубликованных статьях и в виде научных докладов на конференциях.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, предъявляемыми к диссертационным исследованиям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Диссертация изложена на 208 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы с изложением результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 38 рисунками. Список литературы включает 243 источника, из них – 49 отечественных и 194 иностранных.

Во введении четко аргументирована актуальность темы, поставлены цель и конкретные задачи, а также раскрыты научная новизна и практическая ценность работы. Защищаемые положения логично вытекают из выводов работы.

Обзор литературы раскрывает вопросы эпидемиологии. Наибольший интерес представляют подробный анализ эволюции рекомендаций по диагностике диастолической дисфункции, ХСНсФВ на протяжении последнего десятилетия, вопросы оценки застоя жидкости и тактики лечения пациентов с ХСНсФВ.

Материалы и методы работы изложены достаточно подробно. Детально описаны этапы и дизайн исследования, характеристика включенных пациентов, использованные методы исследования. Подробно описан запатентованный автором способ ранней ультразвуковой диагностики венозного застоя в малом круге кровообращения (патент № 2634633 от 2016 года). Методы статистической обработки описаны достаточно подробно и соответствуют задачам исследования.

Результаты диссертационного исследования изложены в третьей главе: характеристика пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и предстадией СН, ХСНсФВ с повышенным и нормальным давлением наполнения левого желудочка. Выявлена совокупность предикторов развития ХСНсФВ у пациентов с АГ и предстадией СН. Центральное место в работе занимает комплексная оценка венозного давления в малом круге кровообращения с использованием различных методов исследования (эхокардиографические критерии, оценка максимального и/или минимального диаметров ЛВ, УЗИ легких, катетеризация предсердий) у пациентов с ХСНсФВ с повышенным давлением наполнения левого желудочка. Выявлена высокая прогностическая сила определения венозной легочной гипертензии по максимальному и минимальному диаметрам правой верхней ЛВ ($R^2 = 0,640$). Установлено, что максимальный диаметр правой верхней ЛВ более 19,7 мм с чувствительностью – 89,3%, специфичностью – 85,7%, минимальный диаметр правой верхней ЛВ более 10 мм с чувствительностью – 71,4%, специфичностью – 85,7% позволяют определить повышенное давление в левом предсердии.

Проведен анализ клинических и эхокардиографических параметров в динамике у пациентов с АГ и ХСНсФВ с повышенным давлением наполнения

левого желудочка. Изучалась динамика диаметров легочных вен, объёмов предсердий, давления в легочной артерии, отношения E/e , показателей диастолической дисфункции у пациентов с АГ в сочетании с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий с предстадией СН, ХСНсФВ с повышенным и нормальным давлением наполнения левого желудочка. Отмечена положительная динамика таких редко изучаемых и недооцененных по значимости симптомов как никтурия и потливость, которые, как показал автор, часто возникают именно при легочном застое, и это не следствие перегрузки правых отделов, а результат активации волюмических рецепторов легочных вен и предсердий, рефлекса Бейнбриджа и симпато-адреналовой системы. Преобладание ночного диуреза над дневным — это патогномоничный признак именно левожелудочковой дисфункции, и именно диуретическая терапия приводила к исчезновению этих симптомов.

На основании вышеизложенных результатов сформирован алгоритм диагностики возможного повышенного давления наполнения левого желудочка у пациентов при синусовом ритме/пароксизмальной фибрилляции предсердий с АГ и ХСНсФВ с нормальным давлением наполнения левого желудочка в покое при невозможности проведения диастолического стресс теста (ДСТ), позволяющий выявить повышенное давление наполнения левого желудочка и своевременно назначить петлевой диуретик, что снижало число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и пароксизмов фибрилляции предсердий.

Однако имеются дискуссионные вопросы, например, $ИМТ > 23 \text{ кг/м}^2$ как предиктор развития ХСНсФВ. Этот порог значительно ниже общепринятого критерия избыточной массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$). Каковы патогенетические механизмы, которые могут объяснить этот показатель как предиктор прогрессирования СН? Возможно, это тенденция к саркопении, когда снижается мышечная масса при повышенном количестве жировой ткани. Хотелось бы получить авторскую интерпретацию этого феномена.

Автор делает акцент на том, что именно мочегонные позволяют предотвратить развитие клинически манифестированной ХСНсФВ. Однако мультифакторный

патогенез СНсФВ предполагает, что оптимальная стратегия должна включать максимально переносимую болезнь-модифицирующую терапию (иАПФ/БРА/АРНИ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, глифлозины, в-блокаторы), а также коррекцию метаболического синдрома и снижение массы тела. Является ли диуретик самостоятельным фактором, предотвращающим негативное ремоделирование, или же он лишь «снимает» гемодинамические проявления застоя на фоне уже назначенной базовой терапии? Я думаю, что в этом вопросе надо сделать правильные акценты.

В будущих исследованиях можно сравнить полученный показатель легочного венозного застоя по диаметрам легочных вен с профилем диастолического стресс теста (ДСТ). Автор убедительно показывает корреляцию диаметров ЛВ с инвазивным давлением в ЛП, интересно, была ли у этих пациентов нагрузочная легочная гипертензия. Валидация метода в сравнении с ДСТ (хотя бы в малой выборке) усилила бы доказательную базу.

В работе выявлен рост мочевой кислоты на фоне терапии торасемидом. Автор отмечает статистически значимое повышение мочевой кислоты (с 403,72 до 438,00 мкмоль/л, $p=0,023$) в группе с добавлением петлевого диуретика. В условиях длительной амбулаторной терапии это создаёт риск развития подагры и требует дополнительного контроля. Автор не предлагает чёткой стратегии ведения таких пациентов (например, рутинный контроль мочевой кислоты, целесообразность назначения урикозурических препаратов). Думаю, что надо сделать заключение по этому вопросу.

Также хотелось бы при продолжении работы и времени наблюдения за пациентами включить в работу данные по общей или сердечно-сосудистой смертности. Конечные точки в исследовании – госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и рецидивы ФП. Трёхлетнего наблюдения могло бы быть достаточно для накопления таких событий, если бы выборка была больше. Возможно, это вопрос для будущих исследований.

В конце третьей главы представлены клинические случаи применения в амбулаторной практике алгоритма диагностики возможного повышенного

давления наполнения левого желудочка у пациентов при синусовом ритме/пароксизмальной фибрилляции предсердий с АГ и ХСНсФВ с нормальным давлением наполнения левого желудочка в покое при невозможности проведения ДСТ. Представлены пожилые пациенты с коморбидной патологией, которым по сопутствующей патологии (коксартроз, например) невозможно провести стресс тесты с физической нагрузкой.

В «Заключении» обобщаются и дополнительно обсуждаются основные результаты всех проведенных диссертантом исследований.

При ознакомлении возникли следующие вопросы:

1. В работе делается акцент на том, что назначение петлевых диуретиков пациентам с нормальным давлением наполнения ЛЖ в покое и с дилатацией легочных вен, позволяет предотвратить прогрессирование ХСНсФВ, снизить число госпитализаций и рецидивов ФП. Однако, учитывая мультифакторный патогенез ХСНсФВ, не является ли более патогенетически обоснованным подход, включающий титрацию базовой болезнь-модифицирующей терапии (иАПФ/БРА/АРНИ, б-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, глифлозины) в максимально переносимых дозах, а также коррекцию метаболического синдрома (снижение массы тела, контроль гликемии, дислипидемии)? Как Вы видите место диуретической терапии в структуре комплексного лечения? Не рискуем ли мы упустить время для воздействия на ключевые механизмы прогрессирования СН?
2. Вы определили чёткие количественные критерии дилатации правой верхней легочной вены как маркера повышения давления в левом предсердии (максимальный диаметр $> 19,7$ мм, минимальный диаметр > 10 мм). Насколько метод измерения диаметра ЛВ часто используется для определения венозного застоя в легких по данным мировой литературы или это уникальный подход? Имеет ли значение какую вену мы измеряем с точки зрения доступности визуализации, воспроизводимости?

Выводы и практические рекомендации диссертации сформулированы убедительно и отвечают поставленным задачам. Обоснованность их не вызывает сомнений. Автореферат Кирилловой Вены Вячеславовны полностью соответствует диссертационной работе, четко отражает ее суть. Автореферат по содержанию соответствует диссертации и специальности 3.1.20 Кардиология. Оформление диссертации соответствует установленным требованиям. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, возникшие вопросы носят дискуссионный характер, подчеркивают актуальность, сложность и многогранность работы.

Заключение

Диссертация Кирилловой Вены Вячеславовны «Прогнозирование и оптимизация диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. – Кардиология, является самостоятельной, законченной научно-квалифицированной работой, которая посвящена решению актуальной научной проблемы в кардиологии: оптимизации диагностики ХСНсФВ у пациентов с артериальной гипертензией путем разработки и внедрения алгоритма определения повышенного давления наполнения левого желудочка у пациентов при синусовом ритме/пароксизмальной фибрилляции предсердий с артериальной гипертензией и ХСНсФВ с нормальным давлением наполнения левого желудочка в покое, при невозможности проведения диастолического стресс-теста.

Выводы, практические рекомендации, научные положения работы отражают изложенный в диссертационном исследовании материал. По актуальности, новизне, способу решения задач, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в

редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор, Кириллова Венера Вячеславовна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология. Отзыв направляется в диссертационный совет 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук

(научная специальность 3.1.20. Кардиология),

ведущий научный сотрудник отделения

хирургического лечения интерактивной патологии,

профессор кафедры кардиологии,

функциональной и ультразвуковой диагностики

с курсом детской кардиологии ФГБУ

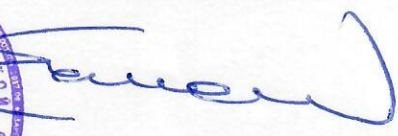
«НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России  Аверина Ирина Ивановна

Я, Аверина Ирина Ивановна, даю согласие на включение моих персональных данных, в документы, связанные с работой диссертационного совета, их дальнейшую обработку и хранение. Совместных публикаций с автором не имею.

Подпись д.м.н. Авериной Ирины Ивановны заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор РАН



 Попов Дмитрий Александрович

«9» ноября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135. E-mail: sekretariat@bakulev.ru. Тел.: +7(945) 414-78-45