

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (14.01.05 - Кардиология, медицинские науки), профессора Гарганеевой Аллы Анатольевны на диссертацию Стафеевой Елены Александровны на тему «Новые прогностические маркеры фибрилляции предсердий у пациентов при остром коронарном синдроме», представленную в диссертационный совет Д 21.2.058.04, созданный на базе ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - Кардиология

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее социально значимых аритмий, ее распространенность на сегодняшний день составляет 1–2% в общей популяции, при этом частота встречаемости данной аритмии значительно увеличивается с возрастом. Глобальным постарением населения на фоне оптимизации медицинской помощи кардиологическим больным объясняется прогнозируемый рост заболеваемости ФП, так в странах Европейского союза ожидается практически двукратное увеличение количества пациентов с данной патологией в ближайшие 50 лет. Подавляющее большинство больных с ФП имеют «вторичную» форму аритмии, которая возникает при различных заболеваниях сердца, из которых наиболее значимой является ишемическая болезнь сердца, в том числе острый коронарный синдром (ОКС).

Патогенетические механизмы развития и прогрессирования ФП при ОКС могут быть связаны с перегрузкой предсердий давлением на фоне левожелудочковой сердечной недостаточности, растяжением или ишемическим некрозом стенок предсердий, электролитными и воспалительными изменениями в крови, что приводит к электрической нестабильности миокарда. При этом ФП и острый коронарный синдром являются независимыми предикторами внезапной сердечно-сосудистой смертности.

Частота встречаемости ФП при инфаркте миокарда по результатам

разных исследований колеблется в диапазоне от 7 до 21%. Фибрилляция предсердий в остром периоде ИМ существенно ухудшает состояние больного и приводит к ухудшению его гемодинамических показателей и появлению возвратной ишемии миокарда за счет тахикардии. Кроме этого, наличие у пациента ФП приводит к увеличению вероятности атипичного клинического течения острой коронарной недостаточности, что существенно затрудняет своевременную диагностику и лечение ОКС. При этом, тактика медикаментозного лечения пациентов с ФП и ОКС имеет свои особенности, заключающиеся в необходимости приема многокомпонентной антитромботической терапии. Несмотря на широкую распространенность и высокую клиническую значимость, прогноз пациентов с ФП после перенесенного ОКС до конца не изучен. Остаются разногласия в мнениях экспертов по поводу прогностической значимости впервые диагностированной и существовавшей до индексного ОКС фибрилляции предсердий, а также нет единого алгоритма выделения отдельных прогностических групп пациентов с ФП, перенесших ОКС.

Внедрение генетических методов диагностики мультифакториальных заболеваний является перспективной, но вместе с тем, очень сложной задачей. За последнее десятилетие идентификация генов, связанных с ФП, привлекает большое внимание медицинского и научного сообщества. Были получены данные об ассоциациях отдельных однонуклеотидных полиморфизмов генов с развитием и прогрессированием ФП. Вместе с тем, у пациентов с сочетанием ФП и острой коронарной недостаточностью обоснованно предполагать наличие специфических генетических маркеров прогрессирования заболевания. Это обуславливает несомненную актуальность изучения влияния различных генетических полиморфизмов на возникновение и прогрессирование ФП.

Таким образом, проведение исследования по поиску новых прогностических маркеров у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом является обоснованным, заявленная

тематика характеризуется высокой актуальностью, а полученные результаты отмечаются существенной теоретической и практической значимостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, сформулированные диссертантом, основаны на результатах обследования большой выборки больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий, а также группы сравнения, включившей пациентов с ОКС без фибрилляции предсердий (всего 266 пациентов).

Использованный в работе материал адекватен поставленным цели и задачам. В диссертационной работе обоснованно выбраны методы статистического анализа с целью обоснования выводов. Объем материала, использованный в диссертации, достаточен для формулирования обоснованных заключений.

Все вышеизложенное свидетельствует об обоснованности и убедительности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность проведенного Стафеевой Е. А. исследования определяется достаточной по объему группой обследованных больных, в общей сложности автором обследованы и проанализированы данные 266 пациентов. Наличие группы сравнения, представленной лицами сопоставимого возраста, также способствовало повышению достоверности представленных в работе результатов. План обследования пациентов составлен на основании современных представлений о методах диагностики фибрилляции предсердий. Методы статистического анализа современные, достаточны, адекватны задачам исследования, использованы грамотно. Анализ полученных результатов проведен с учетом большого количества

актуальной литературы по данной проблеме. Методическая сторона исследований не вызывает замечаний и соответствует современному уровню. Достаточный объем исследованного материала, современные методы клинико-функционального анализа позволили автору получить достоверные данные и обосновать основные положения диссертации в виде выводов.

В диссертационном исследовании впервые изучена роль пяти однонуклеотидных полиморфизмов в развитии фибрилляции предсердий у больных с ОКС, установлено, что носители генотипов GG rs599839 и GG rs10824026 имеют сниженный риск сочетания фибрилляции предсердий с острым коронарным синдромом.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертация Стафеевой Е. А. имеет большое теоретическое и практическое значение. Одной из важных задач эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний является поиск и изучение показателей, влияющий на риск развития фибрилляции предсердий и ее осложнений. Проведение подобного рода исследований позволяет выявить факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболевания, оценить их вклад в формирование и дальнейшее течение фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом. Автором продемонстрировано, что на основании комплексной оценки клинических данных, лабораторных и инструментальных показателей, генетических маркеров возможно прогнозирование высокого риска развития и прогрессирования фибрилляции предсердий в исследуемой когорте больных. Отдельного внимания заслуживают результаты исследования, продемонстрировавшие ассоциацию сочетания ОКС и ФП с развитием твердой конечной точки - комбинации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть, повторные госпитализации, незапланированную реваскуляризацию, острые ишемические события. Полученные данные еще раз подчеркивают

необходимость персонифицированного подхода к лечению пациентов, перенесших ОКС в виде инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии.

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике врачами терапевтами, кардиологами, врачами общей практики.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Рассматриваемая работа построена в традиционном стиле. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста. Библиографический указатель включает 177 современных источников, из них 28 отечественных работ.

Цель исследования и задачи, поставленные автором, в полной мере соответствуют заявленной теме диссертационной работы. В обзоре литературы проводится анализ современных отечественных и зарубежных публикации по изучаемой проблеме, обосновывается необходимость проведения дальнейших исследований. Вторая глава описывает использованные в работе методы, которые позволяют получить ответы на сформулированные автором задачи. В главе, посвященной собственным результатам, подробно, последовательно и логично изложены полученные в ходе исследования данные. В главе обсуждения результатов собственные данные сопоставляются с данными литературы, автором проводится их обоснование, исходя из современных представлений о фибрилляции предсердий. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам и следуют из анализа полученных автором результатов исследования. Практические рекомендации доступно и логично представляют спектр применения полученных результатов.

Все основные положения диссертации с достаточной полнотой отражены в 23 публикациях, из них 7 статей опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных и российских конгрессах.

Автореферат диссертации в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Вместе с тем, на фоне общего положительного впечатления возникли некоторые непринципиальные замечания:

1. В исследовании впервые диагностированная ФП у больных на фоне ОКС была установлена в 10,5% случаев. По-видимому, более корректно говорить не о повышенном риске фибрилляции предсердий на фоне ОКС применительно ко всей когорте больных, а о сочетании ФП и ОКС или развитии ОКС на фоне существующей ФП.
2. Имеется неточность в главе Материал и методы. Указано, что в случае наличия ХСН IIБ стадии и выше, пациентам дополнительно назначались антагонисты рецепторов альдостерона. Однако, согласно современным рекомендациям, назначение антагонистов рецепторов альдостерона не зависит от стадии ХСН по Стражеско-Василенко, а основывается на величине фракции выброса левого желудочка и выраженности клинических проявлений сердечной недостаточности (функциональный класс ХСН).

Вопросы:

1. При проспективном наблюдении регистрировались ли случаи развития ФП в течение года после ОКС у пациентов без ФП на момент включения в исследования? Анализировались ли такие случаи при их наличии?
2. В результате исследования установлено протективное значение носительства генотипа GG rs599839 и генотипа GG rs10824026. Хотелось бы уточнить, каким образом установленное протективное значение носительства данных генотипов может быть использовано для прогнозирования повышенного риска сочетания ОКС с ФП, так как в работе результатов по негативному влиянию тех или иных однонуклеотидных полиморфизмов на развитие ФП не представлено. Вероятно, перспективным в данном случае явилось бы проведение

многофакторного статистического анализа, что позволило бы количественно оценить вклад каждого из независимых предикторов в процессы развития и прогрессирования ФП у больных с ОКС и еще больше повысило бы ценность представленной научной информации.

3. При оценке влияния на прогноз учитывались ли различия в схемах терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, анализировались ли дозировки препаратов, в частности, статинов, учитывая их влияние на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и недостижение целевых значений ЛПНП практически у всех пациентов в исследуемой когорте?
4. Применялись ли антиаритмические препараты для контроля ритма в группе пациентов с ОКС и ФП? Предпринимались ли попытки интервенционной коррекции сердечного ритма или применения электроимпульсной терапии ФП?

Высказанные замечания не умаляют достоинств работы.

Заключение

Диссертационная работа Стафеевой Елены Александровны на тему «Новые прогностические маркеры фибрилляции предсердий у пациентов при остром коронарном синдроме», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 - кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение значимой научной проблемы, имеющей важное значение для кардиологии - прогнозированию риска возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с ОКС.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и практики здравоохранения несомненна. Представленная диссертационная работа по актуальности, методическому уровню, новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской

Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор достойна присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.20 - Кардиология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением патологии миокарда
Научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
(Томский НИМЦ)



Гарганеева А.А.

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись



заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

17. 09. 2023

дата