«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии имени
академика Е.И. Чазова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

_____Бойцов С. А.
«16» 01 2023 г.

**ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

**на диссертационную работу Стафеевой Елены Александровны на тему: «Новые прогностические маркеры фибрилляции предсердий у пациентов при остром коронарном синдроме», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология**

**Актуальность темы исследования**

Фибрилляция предсердий (ФП) остаётся наиболее распространенным видом нарушения ритма сердца, характеризующимся некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. Распространенность ФП в общей популяции сохраняется высокой, и этот показатель, вероятно, будет расти в ближайшие

десятилетия. ФП ассоциирована с повышенной смертностью (общей, сердечно-сосудистой и внезапной), риском сердечной недостаточности, острых коронарных синдромов (ОКС), ухудшением качества жизни и, особенно, высоким риском инсульта и системной эмболии О грозных осложнениях данной патологии свидетельствует тот факт, что Холтеровское мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого 20-го пациента с инсультом. Заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе ОКС и ФП увеличивается с возрастом и часто эти заболевания наблюдаются в ассоциации. Согласно литературным данным, ФП регистрируется у 20% больных с ОКС. При развитии ФП у пациента с ОКС, риск 30-дневной летальности увеличивается вдвое по сравнению с риском у пациентов с синусовым ритмом.

ФП и ОКС, безусловно, имеют тесные патогенетические связи. С одной стороны, ФП повышает риск ОКС за счет эмболического механизма поражения коронарных артерий, а с другой – ишемия и острое ремоделирование предсердий также способствует развитию ФП. Сопутствующая и фоновая патология, а именно наличие хронической ИБС, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета 2 типа, хронической обструктивной болезни сердца, ожирения по висцеральному типу потенцируют риск ФП в сочетании с ОКС, увеличивают общий сердечно-сосудистый риск у этих больных, ухудшает прогноз. В то же время, необходимость многокомпонентной антитромботической терапии у этих пациентов многократно повышает риск и геморрагических событий. Таким образом, работа автора, посвящённая оценке рисков у пациентов с сочетанием ОКС и ФП, является чрезвычайно актуальной.

ФП и ОКС являются мультифакторными заболеваниями, в развитии которых происходит взаимодействие генетических и средовых факторов, поэтому определенный интерес с точки зрения диагностики, лечения и прогноза представляет поиск генетических маркеров, ассоциированных с

данными патологиями. В то же время, на сегодняшний день недостаточно изучен вклад генетических факторов в развитие мерцательной аритмии и их влияние на прогноз у пациентов, перенесших ОКС. Активно продолжаются научные исследования, связанные с поиском взаимосвязи между наличием тех или иных генетических полиморфизмов и развитием мультифакторных заболеваний, в частности ФП. Полиморфные изменения генов определяют уникальность биохимического профиля каждого человека, а также его предрасположенность к различным многофакторным заболеваниям. Раскрытие роли определенных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в развитии ФП у пациентов с ИБС представляет значительный интерес. Поскольку данные международных полногеномных ассоциативных исследований противоречивы, настоящее исследование по поиску генетических маркеров в сочетании с клиническими, лабораторными и функциональными маркерами ФП у больных ОКС представляется безусловно актуальным.

В последнее время все большее внимание привлекает механизм прогрессирования пароксизмальной фибрилляции предсердий в более устойчивые формы. Достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии – стойкой аритмии, ассоциирующейся с неблагоприятным прогнозом. Научные исследования позволяют признать, что прогрессия ФП от пароксизмальной формы к более устойчивым формам может ухудшать клинический статус пациентов и их прогноз.

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно исследована роль генетических и клинических факторов как предикторов ФП в когорте больных с ИБС. Поэтому их дальнейшее изучение у больных с ОКС, что и происходит в процессе диссертационного исследования, является актуальным.

**Уровень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Прежде всего, работа выполнена в крупных научных центрах -

федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в Научно-исследовательского институте терапии и профилактической медицины - филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», в частности - в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний (определение ОНП).

Научные положения и выводы диссертации Стафеевой Е.А. основаны на результатах, полученных при использовании достаточного для решения поставленных задач объеме материала и современных методов исследования. Для сбора и обработки исходной информации, помимо традиционных методик (сбора анамнеза, оценки жалоб, физикальных данных, клинических и биохимических анализов крови, оценки ЭКГ, ЭХОКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, селективной коронароангиографии), были использованы современные методы определения молекулярно-генетических показателей 5 ОНП, связанных с риском возникновения ФП и отобранных по результатам GWAS (полногеномного поиска ассоциаций). Анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 12.1 StatSoft®.

Результаты исследования тщательно проанализированы и обсуждены с привлечением зарубежной и отечественной литературы. Все положения и выводы основаны на фактах, полученных лично автором. Основные результаты диссертации отражены в 23 научных работах. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы данными проведенных исследований и могут служить руководством в работе широкого круга специалистов: терапевтов, кардиологов, кардиохирургов, генетиков и преподавателей медицинских вузов.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Стафеевой Е.А. не вызывает сомнений.

**Новизна исследования и полученных результатов**

Проведена оценка влияния ряда клинико-лабораторных показателей на риски развития ФП у пациентов с ОКС, что позволило уточнить и расширить знания о факторах, ассоциированных с риском развития ФП у больных ОКС. В частности, продемонстрирована роль индекса массы тела, наличия у пациента ХСН с функциональным классом III-IV по NYHA, многососудистого поражения коронарного русла, а также факта курения в риске развития ФП. Так, группа ОКС в сочетании с ФП отличалась более высокими значениями индекса массы тела – 30,6 кг/м$^2$ [25,8; 35,2] против 27,9 кг/м$^2$ [24,5; 31,4], p = 0,002 в группе сравнения, что подчеркивает роль ожирения в патогенезе ФП. Пациенты с индексом массы тела более 30 кг/м$^2$ имели в три раза более высокий риск ФП на фоне ОКС: ОШ 2,99 [1,8; 5,0] p=0,0001). ХСН ФК III-IV также достоверно чаще встречалась среди больных с ФП: ОШ 1,81; ДИ 95% 1,04; 3,17, p = 0.04. Именно среди мужчин наличие статуса курения и многососудистого поражения коронарного русла приводило к повышенному риску ФП: ОШ 2,52 ДИ 95 % 1,23; 5,18, p = 0,02 и ОШ 2,18, ДИ 95 % 1,03; 4,37, p = 0,04, соответственно.

Впервые проведена оценка влияния ряда генетических факторов на риски развития ФП у пациентов с острым коронарным синдромом. С этой целью изучены полиморфизмы генов PSRC1 (rs599839), Scn10a (rs6795970), 4-я хромосома (rs2200733), ZC3HC1 (rs11556924), 10-я хромосома (rs 10824026) и их вклад в риски возникновения ФП. В результате впервые доказана достоверная ассоциация между наличием генотипов GG rs599839 и GG rs10824026 со сниженным риском ФП на фоне ОКС: ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,82, p = 0,02 и ОШ 0,11 ДИ 95 % 0,01; 0,9, p = 0,011, соответственно. Какого – либо влияния остальных исследуемых генотипов на риск возникновения ФП у больных ОКС не выявлено.

Также определен фактор риска прогрессирования ФП в течение года у больных с ОКС – сниженная фракция выброса левого желудочка: 44% и

ниже (ОШ 3,85 ДИ 95% 1,09;13,54, p=0,04). Кроме того, в данном диссертационном исследовании с впервые выявленной ФП у больных ОКС достоверно ассоциирован женский пол (ОШ 4,27 ДИ 95 % 1,13; 16,08, p=0,03) что может быть связано с более старшим возрастом и коморбидным фоном у женщин.

Установлено, что комбинированная конечная точка (смерть, госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности, госпитализации по поводу ишемической болезни сердца, инсульт) у больных с ФП и ОКС в течение года от индексного события достоверно коррелирует с повышением индекса атерогенности и возраста, а также снижением ФВ ЛЖ и уровня ЛПВП.

**Научно-практическая значимость работы**

Полученные результаты исследования генетического вклада в возникновение ФП у пациентов с ОКС с оценкой распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов некоторых генов, представляют высокую значимость для науки и практического здравоохранения. Они позволяют по-новому взглянуть на генетические предпосылки к развитию как ишемии, так и фибрилляции предсердий и их сочетания.

Основные положения диссертационного исследования позволяют прогнозировать риски развития ФП у пациентов с ОКС и выделить группы повышенного риска, основываясь на некоторых клинических показателях, и пониженного риска, основываясь на выделении некоторых генетических маркеров.

Особенную актуальность это приобретает в связи с повышением частоты обнаружения асимптомных форм ФП. Эти случаи не выявляются своевременно и, в связи с этим, создают дополнительные риски кардиоэмболических событий в последующем. Результаты диссертационной работы позволяют выделить пациентов повышенного риска возникновения пароксизмов ФП (в том числе - асимптомных) и осуществлять более тщательный контроль за их возникновением и дальнейшим развитием.

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в практике врачами терапевтами, кардиологами, генетиками, преподавателями медицинских вузов.

**Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования и его реализации. При участии автора разработаны цель и задачи исследования, выбраны методы исследования, определена научная новизна и практическая значимость. Автором проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации.

Стафеева Е.А. лично проводила отбор пациентов в исследование, выполняла сбор анамнеза, первичный и последующие в ходе наблюдения осмотры пациентов. Ею разработана карта обследования больных, создана и заполнена электронная база данных включенных в исследование пациентов. При участии автора выполнена оценка полиморфизма генов. Все полученные данные автором систематизированы и обработаны с помощью современных методов статистического анализа. Результаты исследования тщательно проанализированы. Лично автором написаны и оформлены все главы и разделы диссертации, в соавторстве подготовлены и опубликованы научные статьи по теме диссертационной работы.

**Полнота отражения результатов диссертационного исследования в научных изданиях**

Основные результаты диссертационной работы отражены в 23 научных публикациях, из них 7 – в журналах рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, а также 2 – в журналах, индексируемых в Scopus. Статьи полностью отражают суть и содержание диссертации.

## Общая характеристика работы

Диссертационная работа написана по традиционному плану, изложена на 103 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами, 7 рисунками и 1 диаграммой. Состоит из введения, 4 глав, включающих обзор литературы, характеристику больных и методов исследования, результаты исследования, обсуждение, а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы представлен 177 источниками, из которых 149 – в зарубежных изданиях.

Во введении убедительно показана актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы написан достаточно критично, содержит сведения о современном состоянии проблемы, оценена роль факторов риска возникновения ФП, течение и прогноз при ОКС в сочетании с ФП. Большое значение отводится роли генетических полиморфизмов в риске развития ФП у пациентов с ОКС, а также вопросу прогрессирования ФП у данной когорты больных.

Достаточно подробно изложена клиническая характеристика обследованных пациентов, а также генетических и других методов исследования. Методы исследования современны и являются оптимальными для решения поставленных задач.

Собственные исследования представлены достаточно подробно, полученные результаты тщательно проанализированы. Результаты работы корректно оформлены, верифицированы при помощи современных методов статистического анализа, что позволяет вместе с достаточным объемом клинического материала считать полученные результаты достоверными, а их трактовку убедительной. Сформулированные на основе полученных результатов выводы логичны, обоснованны

Обсуждение полученных результатов исследования проведено всесторонне с привлечением анализа данных литературы.

Выводы и практические рекомендации структурированы, основываются на полученных статистически значимых результатах диссертационного исследования, они полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертации Стафеевой Елены Александровны на тему «Новые прогностические маркеры фибрилляции предсердий у пациентов при остром коронарном синдроме» полностью соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения. Результаты и выводы дают полное представление о проделанной работе.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Выводы, сформулированные автором, объективно отражают результаты работы. Результаты работы, безусловно, полезны для использования в практике врачами терапевтами, кардиологами, генетиками, преподавателями медицинских вузов. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

**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 завершенной научно-квалифицированной работой, в которой содержится решение актуальной и научно-практической задачи по определению роли генетических и некоторых клинических факторов, ассоциированных с развитием фибрилляции предсердий у пациентов с острым коронарным синдромом, а также с ее прогрессированием и влиянием на дальнейшее течение заболевания. Работа полностью отвечает требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор,

Стафеева Елена Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальность 3.1.20 - «Кардиология».

Представленная работа и отзыв на нее были обсуждены и одобрены на конференции Отдела неотложной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 1 от 12 января 2023г.

Ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова»
Минздрава России,
специальность 14.01.05 –кардиология
доктор медицинских наук Меркулова Ирина Николаевна

Ученый секретарь
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук Жернакова Юлия Валерьевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а. Телефон: +7 (495) 150-44-19, 8-800-707-44-19. Электронная почта: info@cardioweb.ru

«16» 01 2023 г.