

## ОТЗЫВ

**официального оппонента – руководителя отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Шишковой Вероники Николаевны.**

на диссертационную работу Орловой Ирины Юрьевны на тему: «Структурно-функциональные изменения сердца и когнитивный статус пациентов с различными формами фибрилляции предсердий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

### Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) это наиболее часто встречаемое хроническое нарушение сердечного ритма, ответственное за определенную долю заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. В Фрамингемском исследовании артериальная гипертензия и сахарный диабет были значимыми независимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения ФП в 1,5 раза. Высокая распространенность артериальной гипертензии в современной популяции ответственна за большее количество случаев развития ФП (14%), чем любой другой фактор риска. Органические заболевания сердца представляют существенно больший риск, чем другие сердечно-сосудистые факторы риска, причем сердечная недостаточность среди них наиболее важное состояние. ФП занимает одну из ведущих позиций в этиологической структуре хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышая риск ее развития почти в 4,5 раза. ХСН, ассоциированная с ФП, является одной из главных причин инвалидизации пациентов. ХСН в структуре сердечно-сосудистых заболеваний занимает особое место. В течение последних десятилетий отмечено практически двухкратное увеличение распространенности ХСН в Российской Федерации. Необходимо отметить патогенетическую взаимосвязь ФП, ХСН и артериальной гипертензии в процессах формирования когнитивных и психоэмоциональных нарушений у пациентов. ФП характеризуется увеличением риска развития кардиогенных

тромбоэмболий и ишемических инсультов в 4-5 раз. Приблизительно 15% всех ишемических инсультов обусловлены ФП, а в возрасте 80-89 лет - 24%. ФП одна из главных проблем здравоохранения и один из важных факторов риска развития когнитивных нарушений. На сегодняшний день хорошо изучены механизмы развития когнитивных нарушений (КН) при большинстве социально значимых заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и сахарный диабет 2 типа (СД2). Они представляют собой совокупность сосудистых, гипоксически-ишемических и метаболических повреждений центральной нервной системы (ЦНС). Эти нарушения требуют внимательного отношения со стороны кардиолога и невролога, а также врачей общей практики, поскольку только раннее выявление и коррекция всех известных факторов риска, а также незамедлительное реагирование на самые первые симптомы развивающихся состояний и заболеваний, угрожающих повреждающим эффектом на ЦНС, могут предотвратить развитие когнитивного дефицита. На сегодняшний день исследования, в которых бы изучался характер КН у пациентов с ФП в зависимости от ее формы, малочисленны, а результаты их неоднозначны. Накопленные данные продемонстрировали важность проведения раннего скрининга когнитивных нарушений у пациентов с различными формами ФП, а также необходимость оценки структурно-функциональных изменений миокарда у таких пациентов.

Таким образом, диссертационная работа Орловой Ирины Юрьевны, целью которой являлся сравнительный анализ структурно-функциональных параметров сердца и когнитивного статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от ее формы является актуальной и представляет научно-практический интерес.

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

Полученные в диссертационной работе Орловой Ирины Юрьевны результаты, научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на подробном

анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований по изучаемому направлению, достаточном объеме клинического материала. Работа выполнена на хорошем методическом уровне с применением современных методов статистического анализа, включающего все необходимые оценочные критерии.

Научные положения и выводы соответствуют целям и задачам работы, имеют обоснование, подтверждены полученными в ходе исследования результатами и отражают научную и практическую значимость диссертационной работы.

Практические рекомендации основываются на полученных результатах, четко аргументированы и направлены на совершенствование помощи пациентам с ФП.

Все вышеизложенные аспекты позволяют сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе Орловой Ирины Юрьевны.

#### **Научная новизна результатов исследования**

Научная новизна диссертационного исследования Орловой Ирины Юрьевны заключается в комплексном изучении сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии, когнитивных нарушений, а также анализ структурно-функциональных изменений миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ с применением методики speckle tracking и их взаимосвязь с уровнем сывороточных биомаркеров фиброза миокарда у пациентов с различными формами ФП.

У больных с различными формами ФП произведена оценка количества и структуры сопутствующих заболеваний и установлено, что пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП имеют статистически значимо большее количество сопутствующих заболеваний и больший индекс коморбидности Чарлсон. Произведена оценка лекарственных назначений у пациентов с различными формами ФП в условиях реальной клинической практики и установлена частота назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в неоптимальных дозах (необоснованное снижение или повышение дозы).

Орловой Ириной Юрьевной выполнен анализ результатов стандартной трансторакальной ЭхоКГ с применением методики speckle tracking и обнаружено, что больные с постоянной/персистирующей формами ФП имеют более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда левых отделов сердца, в том числе и ввиду повышения их жесткости, по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП. У больных с различными формами ФП впервые выявлены статистически значимые линейные зависимости между сывороточными уровнями биомаркеров фиброза (P1CP, P3NP, Г-3, ТФР-β1) и значениями эхокардиографических показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ и его способность к расслаблению (глобальный продольный стрейн левого желудочка,  $E/e'$  сред., ускорение пика E, коэффициент диастолической эластичности). Проведена оценка когнитивного и психического статуса больных с различными формами ФП и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП, сопоставимых по полу и возрасту, и установлен ряд различий в их когнитивном функционировании.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Орловой Ирины Юрьевны, обладают новизной и имеют большое практическое значение для кардиологии. В проведенной работе у пациентов с различными формами ФП выделен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных параметров, который позволяет констатировать, что больные с постоянной/персистирующей формами ФП и пациенты с пароксизмальной формой ФП имеют различия в структуре и функции миокарда левых отделов сердца и в состоянии когнитивных функций, что вносит важный вклад в разработку алгоритма ведения пациентов с различными формами ФП.

Автором впервые установлена возможность использования оценки сывороточного уровня маркеров фиброза в качестве маркера фиброза миокарда левого желудочка у больных с разными формами ФП. Результаты работы подчеркивают необходимость расчета индекса коморбидности Чарлсон для более

точной оценки бремени полиморбидности и риска развития неблагоприятных событий у пациентов с любыми формами ФП.

В ходе исследования была подтверждена важность мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в реальной клинической практике на предмет назначения адекватных доз ПОАК в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению.

На основании проведенного комплексного тестирования когнитивных функций с применением батареи различных когнитивных тестов выделены инструменты оценки когнитивного статуса пациентов с различными формами ФП - МоСА-тест, КШОПС, тест вербальных ассоциаций, тест на воспроизведение слов - для выявления и последующей коррекции имеющихся когнитивных нарушений.

### **Общая характеристика работы**

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 165 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов с последующим их обсуждением, а также выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 217 источников, из которых 39 отечественных и 178 зарубежных. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 20 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы и целесообразность проведенного исследования. Цель диссертационного исследования четко сформулирована, задачи соответствуют цели исследования.

В первой главе автор на основании анализа современной литературы дает обоснование актуальности темы и необходимости проведения настоящего исследования. В целом, обзор литературы дает подробное представление о структурно-функциональных изменениях миокарда и их взаимосвязи с маркерами фиброза, а также когнитивных нарушениях у пациентах с различными формами ФП. Данные, приведенные в первой главе, критически проанализированы и в дальнейшем активно используются автором при обсуждении полученных результатов диссертационного исследования.

Во второй главе диссертации отражены материал и методы, описаны общая структура исследования, способы формирования исследуемых групп, даны их краткие характеристики. Автор подробно излагает примененные методы исследования и статистического анализа. Наличие отчетливых критериев включения и исключения позволило автору сформировать качественную базу данных.

В последующих – третьей и четвертой главах излагаются собственные результаты, хорошо проиллюстрированные рисунками и таблицами. Результаты исследования подробно, последовательно и логично изложены. В соответствии с задачами исследования изучена структура полиморбидности у пациентов с различными формами (пароксизмальной и постоянной/персистирующей) фибрилляции предсердий. У данных больных проанализирована структура лекарственных назначений. Оценены объемные характеристики камер сердца, выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, состояние систолической и диастолической функции левого желудочка, показатели ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, а также определены расчётные показатели жесткости миокарда левых отделов сердца и циркулирующие маркеры фиброза миокарда. Уточнено состояние когнитивных функций у пациентов фибрилляцией предсердий в зависимости от ее формы.

В обсуждении автором подробно проанализированы результаты исследования, приводится их сопоставление с имеющимися литературными данными.

В разделе «заключение» Орлова Ирина Юрьевна подводит итог проведенного исследования и дает краткую интерпретацию результатам диссертационной работы.

Результаты работы обобщены в виде четко сформулированных выводов и практических рекомендаций, которые полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 7 статей, 7 из которых в изданиях рекомендуемых ВАК, в изданиях, входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science) – 2.

В автореферате отражены основные результаты диссертационного исследования.

### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Имеется минимальный объем стилистических погрешностей, не влияющих на итоговую оценку выполненной работы. В ходе дискуссии представляется целесообразным заслушать ответы Орлова Ирина Юрьевна на следующие вопросы:

### **Вопросы**

1. В диссертационной работе Вами установлены более выраженные когнитивные нарушения у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий. Чем на, Ваш взгляд, можно объяснить полученный результат?
2. Согласно полученным данным тревога имела место у 43% пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и у 54% больных с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий, а депрессия выявлялась с одинаковой частотой в 39%. Как Вы считаете, подобные результаты должны учитываться в терапии пациентов?

Следует отметить, что данные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Орловой Ирины Юрьевны.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Орловой Ирины Юрьевны на тему: «Структурно-функциональные изменения сердца и когнитивный статус пациентов с различными формами фибрилляции предсердий», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доцента, кандидата

медицинских наук, доцента Кочеткова Алексея Ивановича. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной задачи – оценка структурно-функциональных изменений миокарда и когнитивного статуса у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

По актуальности, новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Орловой Ирины Юрьевны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в действующей редакции (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., № 62 от 25.01.2024 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20.Кардиология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук,  
руководитель отдела профилактики когнитивных  
и психоэмоциональных нарушений  
ФГБУ «НМИЦ ТПМ»  
Минздрава Российской Федерации

Вероника Николаевна Шишкова

« 14 » 04 2024 г.

*Подпись доктора медицинских наук, Шишковой Вероники Николаевны заверяю*  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ»

Минздрава России  
кандидат медицинских наук  
Поддубская Елена Александровна



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3  
Телефон: 8(495)623-86-36, Адрес электронной почты: [gnicpm@gnicpm.ru](mailto:gnicpm@gnicpm.ru)  
Сайт организации: <https://gnicpm.ru>