

УТВЕРЖДАЮ
Проректор ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»

Минздрава России
д.м.н., профессор Крихели Н.И.

«05» 04 2024 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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 выполненной темы

Актуальность темы диссертации обусловлена эпидемиологической и социально-экономической значимостью сочетания таких заболеваний, как фибрилляция предсердий (ФП) и когнитивные нарушения (КН). Имеющиеся в литературе сведения однозначно доказывают роль ФП как предиктора КН и триггера их прогрессирования, вместе, с тем особенности когнитивного функционирования у пациентов с различными формами ФП плохо изучены.

Известно, что ФП занимает одну из ведущих позиций в этиологической структуре хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышая риск ее развития почти в 4,5 раза. С точки зрения развития и прогрессирования ХСН важна выраженность фиброза миокарда, поскольку этот процесс ведет к ремоделированию сердца, способствует нарушению расслабления (диастолической дисфункции) миокарда и в конечном счете опосредует снижение его глобальной

систолической функции. Одним из неинвазивных инструментальных методов, позволяющих косвенно оценить выраженность и локализацию фиброза миокарда, является Speckle tracking эхокардиография (ЭхоКГ) с расчетом различных типов стрейна (деформации) и его скорости, среди которых первоочередную значимость имеет продольный стрейн.

В настоящее время помимо косвенных ЭхоКГ показателей, характеризующих фиброз миокарда, возможно определение в крови уровня маркеров, принимающих участие в соединительно-тканной перестройке миокардиального интерстиция, к их числу относятся N-концевой предшественник проколлагена III типа (procollagen type III N-terminal peptide, P3NP), C-концевой предшественник проколлагена I типа (type 1 procollagen C-terminal propeptide, PICP), галектин 3 (Г-3), а также трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$). В доступной литературе отсутствуют публикации исследований, в которых бы у пациентов с различными формами ФП изучалась взаимосвязь сывороточных концентраций биомаркеров фиброза со значениями ЭхоКГ-параметров, отражающих структуру и функцию миокарда. Исследования, посвященные сравнительной комплексной оценке структурно-функциональных изменений левых отделов сердца с применением Speckle tracking ЭхоКГ у пациентов с ФП в зависимости от ее формы, малочисленны, а их результаты противоречивы. В исследованиях, посвященных уточнению особенностей ремоделирования и фиброза миокарда у пациентов с различными формами ФП, в большей степени оценивали показатели, отражающие нарушения структуры и функции ЛП, и в меньшей степени – ЛЖ. Вместе с тем, отсутствуют работы, посвященные комплексному анализу ЭхоКГ-параметров фиброза ЛП и ЛЖ во взаимосвязи с сывороточными маркерами фиброза у пациентов с различными формами ФП.

Имеющиеся в литературе сведения однозначно доказывают роль ФП как предиктора КН и триггера их прогрессирования, вместе с тем особенности когнитивного функционирования у пациентов с различными формами ФП плохо

изучены - результаты имеющихся единичных исследований имеют неоднозначный характер с пограничной статистической значимостью.

Накопленные данные показывают важность оценки структурно-функциональных изменений сердца и когнитивного статуса у пациентов с различными формами ФП, что могло бы внести важный вклад в разработку алгоритма ведения таких пациентов.

В связи с вышеизложенным, можно утверждать о том, что диссертационная работа Орловой Ирины Юрьевны, представляется актуальной с научной, но и с практической точки зрения.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Орловой И.Ю. «Структурно-функциональные изменения сердца и когнитивный статус пациентов с различными формами фибрилляции предсердий», выполнена в соответствии с планом научной работы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Научная новизна исследования обусловлена комплексным подходом к изучению клинического статуса пациентов с различными формами ФП во взаимосвязи со структурно-функциональными изменениями сердца, фиброзом миокарда и когнитивным статусом, в том числе анализом количества и структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. По результатам проведенного исследования 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.

В рамках исследования проведен анализ 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).

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 (PICP, P3NP, Г-3, ТФР- β 1) 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.

Научная новизна работы и ее практическая значимость изложены четко и убедительно в соответствующих разделах диссертации.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Полученные результаты, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Орловой Ириной Юрьевной, обладают новизной и практической значимостью для кардиологии.

На основании результатов проведенного исследования 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.

Впервые продемонстрирована возможность использования уровня сывороточных маркеров фиброза миокарда у больных с различными формами ФП.

По результатам проведенного исследования установлена 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 необходимость 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 - MoCA-тест, краткая шкала оценки психического статуса, тест вербальных ассоциаций, тест на воспроизведение слов - для выявления и последующей коррекции имеющихся когнитивных нарушений.

Личный вклад автора в исследование

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов и в дальнейшем отбор их данных в исследование, автор самостоятельно выполнял сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, автор принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований. На основании

полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, основные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации. Автор лично подготовил текст диссертации. Автор лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений
диссертации, выводов и рекомендаций**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, а также практических рекомендаций подтверждается: достаточным количеством пациентов включенных в исследование (1 этап - 147 историй болезни, 2 этап исследования - 124 пациента), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования (использование комплекса современных клинических (оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценка когнитивного и психического статуса с помощью специальных шкал (Монреальская шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Краткая шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), тест построения маршрута (син. тест последовательных соединений) - часть А, часть В (Trial Making Test, part A, B), тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации), тест запоминания 10 слов (Word-List Recall), тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа, Stroop color-word conflict), шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Бека), оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон, лабораторных (определение уровней PСР, PЗNP, ТФР-β1, Г-3 в сыворотке

крови) и инструментальных (ЭхоКГ с применением методики Speckle tracking) методов исследований, соответствующих поставленным цели и задачам.

Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Обработка полученных данных проводилась с применением современных, обоснованных, адекватных и соответствующих поставленным цели и задачам статистических методов.

Дизайн исследования выполнен в соответствии со всеми требованиями доказательной медицины, четко сформулированы критерии включения и исключения, что дало возможность сформировать исследуемые группы для решения поставленных задач. Научные положения диссертации Орловой Ирины Юрьевны соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Научные положения, выносимые на защиту обоснованы, дают исчерпывающее представление о содержании выполненной работы и полученных результатах. Практические рекомендации и выводы исследования соответствуют целям и задачам работы, основываются на полученных результатах и четко аргументированы. Сформулированные практические рекомендации могут быть полезными для практического здравоохранения. Все вышеизложенные аспекты позволяют сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе Орловой Ирины Юрьевны.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационного исследования используются в учебной работе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси (Акт внедрения в учебный процесс от 02.04.2024 г.) медицинского института ФГАОУ ВО «Российской медицинской академии последипломного образования». Результаты исследования внедрены в практическую деятельность 1-го кардиологического, терапевтического и ультразвукового отделений ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина

Департамента здравоохранения города Москвы» (Акт внедрения в практику от 25.03.2024 г.) с 01 мая 2022 года; кардиологических и терапевтического отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 03.04.2024 г.) с 01.12.2023 года.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

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 посвящена актуальному вопросу кардиологии – изучению неинвазивных методов диагностики структурных изменений миокарда и выявления когнитивных нарушений у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий и представлена на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

По своей актуальности, научной новизне 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 – Орлова Ирина Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата

медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (протокол заседания № 12 от 27.06. 2024 г.).

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, заслуженный врач РФ,

д.м.н., профессор

«05» 04 2024 г.



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4. Тел. 8 (495) 609-67-00 e-mail: info@rosunimed.ru