# ОТЗЫВ

**официального оппонента**
**доктора медицинских наук (14.01.05 – кардиология),**
**профессора Ткачевой Ольги Николаевны**
**на диссертацию Масленниковой Юлии Веннаминовны**
**«Особенности клинического течения, лечения и исходов у больных ИБС с фибрилляцией предсердий по данным проспективного госпитального регистра отделений кардиологического, терапевтического и неврологического профиля в условиях областного центра ЦФО», представленную в диссертационный совет Д 208.039.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

**Актуальность темы исследования.** Ведущими причинами смерти среди взрослого населения в развитых странах в настоящее время продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания (Heart disease and stroke statistics, 2013). Фибрилляция предсердий среди нарушений ритма является наиболее распространенной, достигает 1-2% в популяции (Рекомендации ВНОК, 2012; Шальнова С.А., 2013) и ассоциируется с увеличением риска смерти вследствие кардиоэмболического мозгового инсульта, а также усугубляет течение сочетанной кардиоваскулярной патологии, в частности, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, значительно ухудшает качество жизни и прогноз у коморбидных больных (Motloch L.J., 2017; Nieuwlaat R., 2005). Наличие сочетанной патологии обусловливает необходимость тщательного, индивидуализированного подхода к выбору фармакотерапии пациентов с сочетанием ИБС и фибрилляции предсердий, основанного на адекватной профилактике факторов риска фатальных и нефатальных осложнений.

Подробные и современные сведения о частоте и характере осложнений ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной клинической

практике весьма малочисленны в доступной литературе и представлены отдельными исследованиями, что свидетельствует о практической ценности созданного регистра РЕКВАЗА ФП – Курск и актуальности результатов и выводов, полученных автором в ходе анализа амбулаторных и госпитального этапов лечения таких пациентов в условиях города центральной части России с населением до 500 тысяч человек.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертационное исследование выполнено строго в соответствии с протоколом регистра РЕКВАЗА ФП – Курск со сплошным периодом включения пациентов согласно критериям включения. Учитывая поставленные цель и задачи, избран регистровый метод исследования, как наиболее достоверный и информативный, соответствующий характеру первичного материала. В соответствии с клиническими рекомендациями использованы важные критерии (шкала $CHA_2DS_2$-VASc, HAS-BLED), позволяющие оценить риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений. В работе применяется один из наиболее наглядных и прогностически значимых методов оценки выраженности коморбидности – индекс Чарлсона. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием актуальных, информативных и современных методов описательной статистики, метода Каплана-Мейера, Кокса и Пуассона, что отвечало поставленным цели и задачам, дало возможность сформулировать достоверные научные положения и выводы. Полученные результаты позволили обосновать практические рекомендации, закономерно вытекающие из содержания работы.

**Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов.** Диссертация основана на большом фактическом материале двух этапов исследования (ретроспективного и проспективного),

включающих сведения о 480 пациентах с ИБС и фибрилляцией предсердий на момент референсной госпитализации в больнице скорой медицинской помощи и последующую информацию, полученную после выписки этих больных из стационара. Средняя продолжительность наблюдения составила более двух лет.

В работе впервые проведен анализ частоты осложнений и сопутствующих заболеваний у больных с сочетанием ИБС и фибрилляции предсердий с оценкой риска тромбоэмболий и кровотечений.

Впервые установлены особенности и эффективность фармакотерапии на амбулаторном и госпитальном этапе с учетом достижения целевых параметров лечения, таких как частота сердечных сокращений и уровень атерогенных липидов крови у исследуемых больных.

Проведенный автором сравнительный анализ клинико-анамнестической характеристики и содержания фармакотерапии больных ИБС с фибрилляцией предсердий, находившихся на лечении в отделениях терапевтического профиля, с делением на кардиологический, терапевтический и неврологический блоки, впервые позволил продемонстрировать и детально описать структуру осложнений, смертности и особенности назначения β-адреноблокаторов, оральных антикоагулянтов, статинов, сартанов или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у таких пациентов в условиях стационара.

Впервые получены результаты, свидетельствующие о неполном соответствии проводимой медикаментозной терапии клиническим рекомендациям у больных ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий, проявлявшееся в недостаточной частоте назначения групп препаратов, положительно влияющих на прогноз, прежде всего, на амбулаторном этапе и в меньшей степени на госпитальном. Указанные несоответствия сопровождались крайне низкой приверженностью лечению после выписки в 83,3% случаев.

Впервые среди пациентов с сочетанием ИБС и фибрилляции предсердий проведена оценка прогноза, установлены основные факторы риска фатального исхода как от всех, так и от сердечно-сосудистых причин. В итоге проведенного многофакторного анализа, впервые на основе его результатов автором были получены регрессионные уравнения для оценки индивидуального риска смерти в исследуемой группе больных.

**Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

В диссертационном исследовании автором использовались результаты, полученные в рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Курск и освещающие характер течения тяжелой сочетанной сердечно-сосудистой патологии – ИБС и фибрилляции предсердий – в условиях типичного областного центра с населением до 500 тысяч человек в центральной части России.

В работе автором доказан факт недостаточной реализации клинических рекомендаций, заключающийся в низкой частоте применения отдельных обязательных (при отсутствии противопоказаний) компонентов медикаментозной терапии в амбулаторных и госпитальных условиях. Показано, что на до- и постгоспитальном этапах β-адреноблокаторы, оральные антикоагулянты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны применялись существенно реже, чем на госпитальном, что свидетельствует о неполной преемственности в лечении больных ИБС с фибрилляцией предсердий врачами поликлиник. Выявленный в исследовании низкий уровень приверженности пациентов лечению также во многом определял неполноценность фармакотерапии в амбулаторных условиях.

У больных ИБС с фибрилляцией предсердий, имеющих сходную клинико-анамнестическую характеристику независимо от профильности госпитализации в отделения кардиологического, терапевтического или неврологического блоков, установлено наличие различий по характеру медикаментозной терапии и частоте назначения отдельных групп

препаратов, указанных выше. Выявление таких различий представляется практически значимым и позволяет повысить качество фармакотерапии в условиях стационара.

В структуре фатальных исходов на госпитальном и постгоспитальном этапах преобладала фатальная кардиоваскулярная патология: мозговой инсульт, инфаркт миокарда и декомпенсация хронической сердечной недостаточности. При этом в работе наглядно показано, что среди пациентов неврологического блока отделений отмечалась наибольшая частота фатальных исходов, в том числе после выписки из стационара. Определены значимые критерии высокого риска фатальных осложнений у исследуемых больных ИБС с фибрилляцией предсердий, среди которых корригируемыми являются частота сердечных сокращений, снижение уровня гемоглобина и функциональный класс хронической сердечной недостаточности. При этом на увеличение риска влияли и некорригируемые факторы: увеличение возраста, наличие перенесенного инфаркта миокарда.

Полученные автором результаты о структуре фатальных исходов и факторов риска свидетельствуют о том, что больные ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий, в особенности, перенесшие мозговой инсульт, нуждаются в разработке комплексной программы оказания лечебно-диагностической помощи, направленной на профилактику кардиоваскулярных факторов риска.

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования и реализации всех этапов регистра РЕКВАЗА ФП – Курск. Анализ литературных источников, как отечественных, так и иностранных, выбор методов статистической обработки и их применение, обобщение полученных результатов, формулирование выводов и научных положений проведены лично автором. В печатных работах, выполненных в соавторстве, отражены результаты собственных исследований с долей личного участия автора 85-90%.

**Структура и содержание диссертации.** Диссертация построена по традиционной схеме, содержит характеристику актуальности исследования, обзор литературы, описание материала и методов, изложение результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Текст диссертации изложен на 124 страницах машинописи, иллюстрирован 23 таблицами, 12 рисунками и содержит 2 приложения.

Обзор литературы содержит подробный анализ современных публикаций по проблемам распространенности, сочетанного течения ИБС и фибрилляции предсердий, особенностей медикаментозной терапии и приверженности к ней, а также доступные сведения о прогнозе и факторах риска у больных ИБС с фибрилляцией предсердий, основанный на современных научных данных. Список литературы включает 173 источника, из них 120 – иностранные, а также национальные клинические рекомендации по ведению больных хронической ИБС и фибрилляцией предсердий.

В главе материалы и методы представлены критерии включения и дизайн исследования, проведенного в рамках регистра РЕКВАЗА ФП – Курск с подробным описанием ретроспективного и проспективного этапов. Использованы адекватные, соответствующие цели, задачам и числу включенных больных методы статистической обработки.

В работе проанализирована структура госпитализации больных ИБС с фибрилляцией предсердий, также проведен подробный сравнительный анализ клинико-анамнестических данных, частоты осложнений, оценки риска по шкалам $CHA_2DS_2$-VASc, HAS-BLED, полученных на момент референсной госпитализации у больных с разными формами фибрилляции предсердий, при распределении их по блокам отделений терапевтического профиля. Показаны особенности медикаментозной терапии на догоспитальном, госпитальном (в различных отделениях) и постгоспитальном этапах лечения и приверженности к ней. Проведен анализ

причин смерти, функции дожития, а также определены ведущие факторы риска фатальных осложнений у больных, включенных в исследование.

В заключении автор проводит детальный анализ и сопоставление полученных результатов с данными современной литературы. Следует отметить, что информация о клиническом течении, терапии и комплаенсе у больных с сочетанным течением ИБС и фибрилляции предсердий в мировой литературе представлена недостаточно, что определяет важность и оригинальность полученных автором результатов. Это позволило провести объективную оценку собственных данных и обосновать основные положения диссертации, вынесенные на защиту, которые имеют несомненную научную новизну и практическую значимость.

Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам исследования, аргументированы, полностью отражают и раскрывают поставленные цель и задачи.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Тем не менее, несмотря на проведенный в работе, детальный анализ фармакотерапии с учетом достижения ряда целевых параметров, в диссертации не изучено содержание атерогенных липидов в сыворотке крови и достижение целевой частоты сердечных сокращений на постгоспитальном этапе, что позволило бы получить более полное представление об эффективности проводимой терапии. Указанное замечание носит непринципиальный характер и не умаляет научной новизны и практической ценности диссертации.

Вопросы к диссертанту:

1. Как проводилась верификация функционального класса хронической сердечной недостаточности и как это коррелирует с фракцией сердечного выброса?
2. Как Вы трактуете отсутствие достоверного влияния на прогноз приема статинов и антикоагулянтов, установленное в результате многофакторного регрессионного анализа?

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, которые полностью отражают результаты исследования, из них 5 оригинальных статей в журналах, определенных перечнем рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Автореферат диссертации полностью отражает основные разделы диссертационной работы и соответствует требованиям оформления.

**Заключение.** Диссертационная работа Масленниковой Юлии Вениаминовны «Особенности клинического течения, лечения и исходов у больных ИБС с фибрилляцией предсердий по данным проспективного госпитального регистра отделений кардиологического, терапевтического и неврологического профиля в условиях областного центра ЦФО» является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной задачи современной кардиологии по анализу оптимизации тактики фармакотерапии больных с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий и реализации действующих национальных рекомендаций в реальной клинической практике, путем проведения оценки состояния медикаментозного лечения, структуры смертности и факторов риска фатальных осложнений у таких пациентов. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 – кардиология, выполнена на высоком методическом уровне и имеет важное научно-практическое значение.

Учитывая актуальность поставленных в работе задач, научную новизну полученных результатов, теоретическую и практическую значимость, диссертационная работа Масленниковой Юлии Вениаминовны полностью соответствует требованиям п.9, п.10 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология, медицинские науки),
заведующая кафедрой болезней старения
факультета дополнительного профессионального
образования, директор ОСП «Российский
геронтологический научно-клинический центр»
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

профессор _____ Ткачева Ольга Николаевна

Дата: «24» апреля 2018 г.

Подпись д.м.н. Ткачевой О.Н. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России

д.м.н., доцент _____ Милушкина Ольга Юрьевна

Адрес: 129226, г. Москва, улица 1-ая Леонова, дом 16
Тел.: 8 (499)187-64-67
E-mail: pr.geriatr@gmail.com