

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Котовской Юлии Викторовны на диссертацию Степиной Екатерины Васильевны «Клинико-anamнестические данные, лечение и исходы у больных с фибрилляцией предсердий и сочетанной сердечно-сосудистой патологией по результатам госпитального регистра», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Актуальность исследования

Диссертация Степиной Е.В. посвящена исследованию когорты больных с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), и соответственно, высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). Исследование выполнено в рамках госпитального проспективного регистра. Известно, что ФП – самое частое нарушение ритма сердца, наличие которого в 5 раз увеличивает риск мозгового инсульта (МИ) и в 2 раза повышает смертность от него, утяжеляет течение ХСН, повышает число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Наиболее частыми причинами развития ФП являются АГ, ХСН и ИБС. Данные о том, как часто встречается сочетание этих четырех состояний, и чем такие пациенты отличаются от пациентов с ФП с 2 и менее перечисленными диагнозами, немногочисленны. В виду высокой вариабельности распространенности ФП, АГ, ХСН и ИБС в разных популяциях, представляет интерес получение отечественных данных. Пациенты, имеющие все четыре перечисленных состояния, представляют собой сложную группу для лечения, что определяет важность исследования вопросов приверженности к требующейся им многокомпонентной терапии. Таким образом, работа Е.В. Степиной является актуальной и практически важной.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

В рамках госпитального регистра изучены основные клиничко-анамнестические характеристики, структура факторов риска, сочетанной некардиальной патологии, особенности назначаемой терапии и приверженности к ней, а также исходы у пациентов с сочетанием четырех сердечно-сосудистых диагнозов: ФП, ИБС, АГ и ХСН. Автором изучена структура факторов риска и исходов при наличии/отсутствии ранее перенесенных ИМ/МИ в рамках госпитального проспективного регистра. Проведен тщательный анализ лекарственной терапии и оценена приверженность к ней в проспективном наблюдении. Представляется, что формулировка автором научной новизны могла бы быть усилена указанием на полученные данные о том, что прием статинов ассоциирован со снижением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН, поскольку современные рекомендации не рассматривают назначение статинов (если пациент их не принимал ранее) для улучшения прогноза у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса.

С точки зрения клинической практики результаты работы позволяют выделить пациентов очень высокого риска, нуждающихся в особенно тщательном наблюдении с мониторингом приверженности к лечению и применению мер по ее повышению.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений определяется достаточным количеством включенных в исследование пациентов (n=285) и грамотно спланированным дизайном исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов статистического анализа, адекватных поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования изложены в 8 печатных работах, 2 из которых опубликованы в медицинских научных рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК.

Оценка содержания работы

Диссертация изложена в традиционном стиле, состоит из введения и 4 глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводов, практических рекомендаций, 3 приложения. Список литературы содержит 143 источника, среди которых достаточную пропорцию составляют работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Диссертация изложена на 116 страницах, содержит 30 таблиц, 10 рисунков, наглядно иллюстрирующих материал, аккуратно оформлена. Приложения наглядно иллюстрируют методологию исследования и помогают понять личный вклад автора в выполнение данной работы.

Название работы точно отражает суть диссертации. Актуальность темы четко обоснована. Цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость сформулированы четко, соответствует содержанию работы.

В обзоре литературы достаточно подробно раскрыто современное состояние проблемы и обоснован выбор цели и задач диссертационного исследования. Подробно описаны клиничко-анамнестические характеристики пациентов с ФП, которые представлены в отечественных и зарубежных регистрах ФП. Достоинством обзора литературы является формулировка автором нерешенных вопросов, что логично подводит к цели исследования.

Представляется, что актуальность темы, обзор литературы, а затем и обсуждение полученных результатов, могли бы быть углублены за счет анализа автором сложностей, с которыми сопряжен выбор терапии у пациентов с изучаемой коморбидностью. Например, статины безусловно являются препаратами улучшающими прогноз пациента с ИБС, но при ХСН со сниженной фракцией выброса не рекомендуется назначение статинов, если они не

применялись ранее; бета-адреноблокаторы благоприятно влияют на прогноз пациента с ХСН с синусовым ритмом, но не улучшают исходы у пациентов с ХСН и ФП. В связи с этим несколько избыточно категорично воспринимается посыл автора, что коморбидному пациенту, у которого имеется сочетание ФП, АГ, ИБС и ХСН "должна быть обязательно назначена 4-х компонентная медикаментозная терапия, с доказанным благоприятным влиянием на прогноз - оральным антикоагулянт, бета-адреноблокатор, блокатор РААС, статин".

Во второй главе изложены материалы и методы исследования, подробно и наглядно представлен протокол и этапы проведения исследования, описаны критерии включения. Детально описан регистр РЕКВАЗА-КЛИНИКА. При выполнении работы использованы надлежащие современные методы научного исследования, выбор которых соответствует поставленной цели и задачам. Число больных достаточно для выявления искомых закономерностей. В соответствии с задачами исследования методическое построение работы включает два логично вытекающих друг из друга фрагмента: 1) сравнительный анализ пациентов с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН и пациентов с ФП без указанного сочетания диагнозов, 2) оценка клинико-anamnestических данных, лечения, приверженности медикаментозному лечению и исходов у пациентов с сочетанием ФП, АГ, ИБС и ХСН. Второй фрагмент исследования состоит из ретроспективной и проспективной частей.

В главе, посвященной результатам исследования, подробно, ясно и логично изложены полученные данные. Раздел хорошо структурирован и позволяет сделать заключение о выполнении поставленных задач в ходе исследования. Полученные данные характеризуются научной новизной и вносят большой вклад в понимание частоты наличия сочетания ФП, АГ, ИБС и ХСН среди больных с ФП, о структуре факторов риска, частоте перенесенных ранее ИМ и МИ, сопутствующей патологии и исходах у данной категории больных.

Интерес представляют данные о приверженности пациентов к лечению в изучаемых группах. В качестве перспективы дальнейшего развития работы представляется целесообразным анализ ассоциации полной и частичной приверженности к "препаратам интереса" (оральный антикоагулянт, бета-адреноблокатор, блокатор РААС, статин) с исходами в изучаемой группе пациентов, анализ влияния некардиальной коморбидности на приверженность и исходы, а также детальный анализ полипрагмазии и рациональности назначения лекарственных средств и их влияния на прогноз.

Достоинством диссертационной работы является сравнительный анализ полученных данных с результатами других регистров, приведенный в обобщающих таблицах раздела «Обсуждение результатов». Обсуждение демонстрирует эрудицию и аналитические способности автора, хорошее владение данными других регистровых исследований ФП.

По мере изложения материала возникает ряд комментариев и вопросов.

Представляется, что характеристика ХСН могла бы быть дополнена данными о фракции выброса левого желудочка и распределением пациентов по ее современным градациям. Не совсем ясно, что автор имеет в виду под термином "болезни почек", более логичным представлялось бы указание на частоту наличия снижения скорости клубочковой фильтрации менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Некорректной представляется формулировка "по данным многофакторного анализ сочетание четырех ССЗ явилось строгим предиктором ранее перенесенного инфаркта миокарда..." - в данном контексте уместно говорить об ассоциации ранее перенесенного инфаркта миокарда с изучаемым комплексом других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В таблице 6 представлены баллы по шкалам CHA₂DS₂-VASc у пациентов с ФП и сочетанием АГ, ИБС, ХСН ($5,1 \pm 1,5$ балла) и у пациентов с ФП без сочетания указанных диагнозов ($2,6 \pm 0,6$ балла). Из комментария автора к таблице следует, что несмотря на среднее значение $2,6 \pm 0,6$, во второй подгруппе имелись пациенты,

у которых не было однозначных показаний для назначений оральных антикоагулянтов, несмотря на наличие ФП, т.е. балл CHA₂DS₂-VASc был равен 0. Возникает вопрос: сколько было таких пациентов и что их отличало от других?

Выводы, несмотря на их большое количество, соответствуют задачам исследования, сформулированы грамотно, подтверждены достоверными результатами, полученными в процессе проведения научной работы, и являются логичным завершением выполненного исследования, что свидетельствует о том, что автор полностью справился с поставленными целью и задачами.

Практические рекомендации в целом сформулированы четко и базируются на результатах исследования, но стоит заметить, что рекомендация 3 по обязательному назначению четырехкомпонентной терапии, включающей оральный антикоагулянт, блокатор РААС, бета-адреноблокатор и статин, представляется более широкой и выходящей за рамки полученных результатов, поскольку в диссертации показано улучшение прогноза только для приема антикоагулянтов и статинов.

Автореферат соответствует требованиям оформления, достаточно полно отражает диссертационную работу.

Изложенные данные достаточно полно опубликованы в 8 печатных работах, 2 из которых - в медицинских научных рецензируемых журналах, включенных в Перечень ВАК, а также представлены на национальных и международных научных конгрессах.

Диссертация полностью соответствует специальности 14.01.05 (Кардиология).

Принципиальных замечаний по проведенной диссертационной работе нет, высказанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

В качестве дискуссии представляется целесообразным заслушать ответы автора на следующие вопросы:

1. У пациентов с ФП без сочетания АГ, ИБС, ХСН балл CHA₂DS₂-VASc составляет 2,6±0,6. Из текста диссертации следует, что, несмотря на такой средний балл, имелись пациенты с ФП, у которых не было однозначных показаний для назначений оральных антикоагулянтов, т.е. балл CHA₂DS₂-VASc был равен 0. Сколько было таких пациентов и что их отличало от других?

2. Какова была характеристик ХСН по фракции выброса левого желудочка у пациентов с ФП и сочетанием АГ, ИБС, ХСН?

3. Вы обратились к очень сложным коморбидным пациентам, у которых имело место сочетание четырех сердечно-сосудистых состояний - ФП, АГ, ИБС, ХСН, - для каждого из которых существуют клинические рекомендации, основанные на данных доказательной медицины. Ваше мнение: следует ли разрабатывать клинические рекомендации для ведения пациентов с такой коморбидностью, или следует суммировать рекомендации по ведению каждого отдельного состояния?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Степиной Е.В. на тему «Клинико-анамнестические данные, лечение и исходы у больных с фибрилляцией предсердий и сочетанной сердечно-сосудистой патологией по результатам госпитального регистра», выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН С.А. Бойцова, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с помощью современных методических подходов, вносящим значительный вклад в решение актуальных задач современной кардиологии, позволяя выделить группы больных, нуждающихся в наиболее пристальном врачебном внимании, регулярном диспансерном наблюдении, в тщательном контроле соответствия назначаемого

медикаментозного лечения современным клиническим рекомендациям, что важно для практической медицины.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Степиной Екатерины Васильевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент,

заведующая кафедрой кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (г. Москва), д.м.н., профессор

16.06.2018

Котовская Юлия Викторовна

Подпись официального оппонента, д.м.н., профессора Котовской Ю.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН) к.м.н., доцент



О.А. Доготарь

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

E-mail: kotovskaya@bk.ru

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Петровверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Степиной Екатерины Васильевны на тему: «Клинико-анамнестические данные, лечение и исходы у больных с фибрилляцией предсердий и сочетанной сердечно-сосудистой патологией по результатам госпитального регистра» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество, год рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Котовская Юлия Викторовна, 05.03.1968г., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, медицинские науки. Профессор.	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации	Заведующая кафедрой кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН	<ol style="list-style-type: none"> Котовская Ю.В., Кравцова О.А., Павлова Е.А. Новое в терапевтических стратегиях. Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20. №1. С. 27-33. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М. Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии. Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 3. С. 46-52. Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. Особенности антигипертензивной терапии и ее эффективность у амбулаторных пациентов пожилого и старческого возраста. Кардиология. 2016. Т. 56. № 11. С. 50-54. Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Комбинированная антигипертензивная терапия: “недостаточно изученные”

				комбинации. Российский кардиологический журнал. 2017. № 5 (145). С. 132-139. 5. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. Артериальная гипертония у очень пожилых: значение биологического возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16. № 3. С. 87-96.
--	--	--	--	--

Официальный оппонент

Заведующая кафедрой кардиологии и персонафицированной медицины ФПК МР МИ РУДН

д.м.н., профессор Котовская Юлия Викторовна

Подпись _____

« 23 » _____ 2017 г.

Ученый секретарь Ученого совета ФПК МР МИ РУДН

к.м.н., доцент Доготарь Олеся Александровна



« 23 » _____ 2017 г.