

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Миллер Ольги Николаевны на диссертацию Муромкиной А.В. «Возможности инструментальной диагностики и терапевтического обучения пациентов для совершенствования контроля фибрилляции предсердий в клинической практике», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы. Актуальность избранной диссертантом темы не вызывает сомнений. Несмотря на значительные успехи в фармакологии за последние десятилетия и разработку новых катетерных технологий по лечению фибрилляции предсердий (ФП), сохраняется большая медико-социальная значимость данного нарушения сердечного ритма. Учитывая большое разнообразие возможных подходов к ведению пациентов с ФП и наличие широкого спектра коморбидной патологии у таковых, в настоящее время прослеживается тенденция по индивидуализации подхода ведения конкретного больного с такой тахикардией. Следующим шагом на пути к осуществлению этого подхода является концепция «контроля заболевания», в том числе, у пациентов с нарушениями ритма сердца. Эта концепция призвана оценить течение болезни по многим объективным и субъективным критериям, чтобы сделать важные выводы о дальнейшей тактике работы с такой категорией больных. В российских рекомендациях по диагностике и лечению ФП эти методики пока не используются, однако изучение возможностей применения этой концепции и факторов, влияющих на результат оценки степени «контроля заболевания», представляет большой интерес. Простая оценка текущего состояния пациента, количества рецидивов ФП за прошедший год, госпитализаций или вызовов скорой медицинской помощи (СМП) не достаточна для выбора правильной стратегии. Требуется создание более четких критериев и алгоритмов для оценки «контроля ФП» и выбора тактики ведения каждого, в том числе,

коморбидного пациента. Проведение комплексного исследования, направленного на разработку новых подходов к совершенствованию «контроля ФП», повышение качества жизни (КЖ) пациентов, улучшение отдаленных исходов заболевания и достижение более высокой клинической и медико-социальной эффективности лечебно-профилактических мероприятий могло бы помочь врачу эффективно оценивать пациента и проводить коррекцию терапии. На данный момент именно концепция «контроля заболевания» является наиболее перспективной, и, по мнению большинства авторов публикаций, посвящённых этой проблеме, она требует доработки и более подробного изучения до ее реального применения. Необходимость в настоящее время соотнести определяемый по данному алгоритму уровень «контроля ФП» с реальными клиническими данными, а также выявить эффективность изменения стратегии лечения больных в соответствии с успешностью достижения этого контроля делает работу, несомненно, актуальной, как с теоретической, так и практической точек зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется четкой формулировкой цели при планировании исследования, поскольку имеет место доминирование ФП среди других нарушений ритма сердца как на этапе СМП (76,3%), так и на этапе специализированного кардиологического стационара (76,5%), что подчёркивает необходимость создания и внедрения концепции «контроля заболевания» у этой категории пациентов. Предложены критерии «нормосистолии» при постоянной форме ФП, ассоциированные с минимальной клинической симптоматикой по шкале EHRA, в частности, частота сердечных сокращений (ЧЖС) в дневные часы 60-100 в мин и в ночные часы – 50-80 в мин, что позволит, по мнению автора, количественно оценить продолжительность достигнутой на фоне лечения «нормосистолии» и выделить группы пациентов, нуждающихся в коррекции пульсурежающей терапии. Показано, что оценка показателей variability ритма сердца

(ВРС), а также изменения таковых при ортостатической пробе у пациентов с ФП, позволяет предсказать восстановление синусового ритма на фоне медикаментозной терапии с точностью до 79,3%. Автором предложен способ прогнозирования достижения эффективного контроля ЧЖС при постоянной форме ФП на фоне лечения с помощью комплексного анализа данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и параметров ВРС с точностью до 74,6%. Установлено, что пациенты с постоянной формой ФП и показателем $pNN50\% > 80,6$ с вероятностью 95% будут иметь эффективный контроль ЧЖС, а пациенты с $pNN50\% < 78,3$ с такой же вероятностью будут входить в группу неэффективного контроля ЧЖС, что потребует усиления пульсурежающей терапии. Автором усовершенствована программа терапевтического обучения (ТО) больных ФП с акцентом на освоение навыков самоконтроля заболевания, что привело к повышению приверженности пациентов медикаментозному лечению, улучшению медико-социальной эффективности лечебных мероприятий, улучшению КЖ больных, в особенности, по шкалам физического и социального функционирования. Однако достигнутый эффект сохраняется на протяжении 6 мес. после обучения, в дальнейшем различия с контрольной группой нивелируются. Установлено, что внедрение ТО пациентов с ФП приводит к снижению риска госпитализаций по поводу этого нарушения ритма сердца в течение 3 лет наблюдения ($p < 0,05$). С одной стороны, автор справедливо отмечает, что на настоящий момент разработать единую концепцию «контроля ФП» невозможно ввиду отсутствия достаточного количества объективных инструментов для оценки заболевания. С другой, исследователю удалось показать корреляционную связь между некоторыми из используемых показателей, что, по его мнению, может стать основой для создания комплексной контролирующей модели ФП. Автор достаточно корректно использует известные научные методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций, о чем свидетельствует

список литературы, содержащий 302 источника, из них 117 отечественных и 185 зарубежных авторов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций. Дизайн включал в себя три этапа: догоспитальный, госпитальный и проспективный. Проведен анализ всех обращений на СМП ($n=152671$), из них 3122 случая по поводу ФП. В клиническую часть исследования (госпитальный этап) включено 280 человек с пароксизмальной и/или постоянной формой ФП. Проспективный этап предусматривал изучение эффективности усовершенствованной программы ТО на отдаленном этапе наблюдения и в него включено 116 больных, прошедших обучение, и 70 больных с ФП (контрольная группа). Автором проведена комплексная оценка показателей электрической нестабильности миокарда, которая включала сбор анамнеза заболевания, запись ЭКГ в 12-и стандартных отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой показателей ВРС, ЭхоКГ, использована методика проведения 5-минутной регистрации ЭКГ с ортостатической пробой. С целью улучшения индивидуального «контроля ФП» была разработана усовершенствованная программа ТО с оценкой показателей КЖ с помощью опросника SF-36. Обращает на себя внимание корректно выполненная статистическая обработка полученных результатов. Научная новизна работы изложена четко и выглядит достаточно убедительно. Установлено, что на практике у большинства больных с ФП на фоне лечения удается достичь эффективного контроля ЧЖС по рекомендованным критериям вне зависимости от пола, возраста и этиологии заболевания. Создана математическая модель прогнозирования эффективности контроля ЧЖС у больных постоянной формой ФП на основании показателей ЭхоКГ, параметров ВРС по данным 5-минутной и суточной записи ЭКГ. Эта математическая модель реализована в виде программы для ЭВМ СПЭЛ-ФП «Система прогнозирования эффективности лечения постоянной формы фибрилляции предсердий», получено свидетельство о государственной регистрации, и показано, что при

сопоставлении прогноза эффективности лечения, точность метода составляет 74,6%. Установлены существенные различия в фоновых показателях ВРС, а также при ортостатической пробе у больных с постоянной, пароксизмальной и/или персистирующей формой ФП. Выявленные фоновые различия показателей ВРС у больных с пароксизмальной и постоянной формой ФП позволили разработать модель прогнозирования раннего восстановления синусового ритма по результатам 5-минутной регистрации ЭКГ в покое. На основе построенной модели создана компьютерная программа ДИСК_3 «Диагностическая система прогнозирования восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий на основе анализа variability ритма сердца», позволяющая предсказать исход пароксизма ФП в конкретной клинической ситуации с точностью до 79,3%. Важным моментом является анализ показателей КЖ пациентов с постоянной или пароксизмальной формами ФП. Автор справедливо отмечает, что КЖ изменяется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом различных факторов, и полученные данные позволяют проводить коррекцию назначенной ранее терапии. Использование изменений показателей КЖ способствует дальнейшему усовершенствованию профилактических и социальных программ в области здравоохранения. Доказано, что разработанная автором и использованная в работе программа ТО, способствует улучшению показателей КЖ пациентов по шкалам физического и социального функционирования с сохранением достигнутого эффекта на протяжении 6 мес. ($p < 0,05$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов не вызывает сомнения. Комплексное использование современных неинвазивных методов исследования у пациентов с ФП, предложенных в работе, позволит эффективно контролировать ЧЖС у больных с постоянной формой ФП в течение суток. Предложенный автором способ предсказания восстановления синусового ритма дает дополнительную информацию для выбора тактики ведения больных с пароксизмальной

формой ФП, позволяя выделить группу пациентов с высокой вероятностью купирования тахикардии. Использование прогностических моделей, разработанных автором, на практике обеспечит преимущество ведения данной категории пациентов на различных этапах лечения, будет способствовать адекватной оценке степени утраты трудоспособности и, возможно, с меньшими социальными и экономическими потерями вернёт их к новым условиям жизни. Усовершенствованная программа ТО способствует повышению приверженности пациентов медикаментозному лечению, самоконтролю заболевания, улучшает КЖ пациентов с ФП, и ее внедрение в реальную клиническую практику приводит к снижению риска госпитализаций по поводу ФП в течение 3 лет наблюдения.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертация изложена в традиционном стиле на 214 страницах машинописного текста, состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», 4-х глав «Результаты исследования», «Обсуждение», выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 45 таблицами, 18 рисунками, а также содержит клинические примеры. Во введении обоснована актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость. Литературный обзор в полном объеме отражает тему диссертационного исследования. Подробно описаны клинические подходы к терапии отдельных групп пациентов с ФП. Обзор написан достаточно полно. В главе «Заключение» автор логично подводит итог выполненной работы, обсуждает полученные данные. Понятно, что критерии «контроля ФП» до настоящего времени отсутствуют, но автор попытался теоретически обосновать, разработать и внедрить в клиническую практику таковые, поскольку в большинстве работ, понятие «контроль» имеет отношение только к выраженности какого-либо одного параметра (контроль симптомов или контроль обострения).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Автору удалось показать корреляционную связь между

некоторыми из используемых показателей, что, по его мнению, может стать основой для создания комплексной контролирующей модели ФП. Достоверность результатов подтверждена четко спланированным дизайном исследования, тщательным отбором больных, соответствующих критериям включения/исключения, применением современных высокотехнологичных инструментальных исследований, наличием проспективного этапа наблюдения. Выводы и практические рекомендации аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. По теме диссертации опубликована 51 научная работа, в том числе 11 статей в журналах, входящих в Перечень ВАК, 2 патента, 2 свидетельства государственной регистрации программ для ЭВМ, 1 свидетельство об отраслевой регистрации разработки, 4 статьи в журналах, не входящих в Перечень ВАК, 29 тезисов, опубликована глава в монографии, изданы методические рекомендации. Принципиальных замечаний по оформлению работы, методологическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций, которые могли бы снизить значение выполненной диссертации, нет. Диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации. Однако обращает на себя внимание, что несколько «скромно» выглядит раздел «Заключение» в автореферате. Важным моментом является то, что автор говорит об ограничениях научного исследования. Стоит отметить, что своим исследованием автор лишь предлагает новую концепцию и необходимо проведение дальнейших работ по ее проверке и оценке до внедрения в реальную клиническую практику.

Вопросы к диссертанту:

1. Какие ещё дополнительные показатели можно использовать для создания более полной панели «контроль ФП», которая могла бы помочь врачу в реальной клинической практике более эффективно оценивать пациента и проводить соответствующие изменения в терапии?

2. Используемый Вами опросник SF-36 является неспецифическим и отражает общее КЖ, и при оценке результатов учитывался ли вклад в изменение показателей основных заболеваний, таких как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, а не только наличие тахиаритмии?

3. Какова причина отсутствия достоверных изменений показателей «общего состояния здоровья», «психического здоровья», «жизненной активности» при проспективном наблюдении за пациентами с ФП согласно опроснику SF-36?

4. Учитывалось ли влияние антиаритмических препаратов, назначенных после восстановления синусового ритма и дигоксина, у пациентов с постоянной формой ФП, с целью контроля ЧЖС, на показатели ВРС?

5. Проводился ли анализ показателей уровня тревоги и депрессии в зависимости от наличия пароксизмальной или постоянной формы ФП, а также влияние течения основного заболевания и приверженности пациентов к медикаментозной терапии?

Хочется пожелать диссертанту продолжить работу в этом направлении, поскольку концепция «контроля заболевания» до сих пор остаётся предметом дискуссий и исследований и, несмотря на значительный прогресс в кардиологии, аритмии сердца продолжают лидировать среди основных причин смертности.

Заключение. Таким образом, докторская диссертация Муромкиной А.В. является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложено новое решение актуальной проблемы современной кардиологии – улучшение контроля ФП, повышение КЖ и усовершенствование ТО больных с ФП, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие медицинской науки в области практического здравоохранения. По своей актуальности, объему изучаемого материала, научной новизне и практической значимости диссертация

соответствует всем требованиям, в том числе п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.05 (кардиология).

Официальный оппонент:

Профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и проф. патологией ФПК и ППВ
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Доктор медицинских наук
по специальности «кардиология» – 14.01.05

Миллер Ольга Николаевна

Подпись О.Н. Миллер заверяю,
начальник отдела кадров



Кох Ольга Александровна

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; Тел.: 8 (383) 222-3204, 264-3965. Сайт: www.ngmu.ru; E-mail: rector@ngmu.ru

03.08.2010 г.

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по защите диссертации Муромкиной Анны Владимировны на тему: «Возможности инструментальной диагностики и терапевтического обучения пациентов для совершенствования контроля фибрилляции предсердий в клинической практике», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, в диссертационный совет Д-208.016.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 101990, г. Москва, ул. Петроверигский пер., д.10, стр.3

№ п/п	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы/ с указанием организации, министерства, ведомства, города/, должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Адрес электронной почты, контактные телефоны	Основные публикации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не менее 5 публикаций)
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Миллер Ольга Николаевна	1957, Гражданка РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Новосибирск, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и	Доктор медицинских наук 14.01.05 – кардиология	Доцент по специальности «Кардиология»	e-mail: miller.olga@list.ru +79059557040 630091, Российская Федерация, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52 e-mail: gectorngmu@uandex.ru; Телефон: +7 (383) 222-3204	1. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий / А.В. Тарасов, С.А. Косых, Е.В. Бушуева, К.В. Давтян, О.Н. Миллер // Consilium Medicum. – 2019. – Т.21, №1. – С. 81-86 2. Препараты 1-й линии для купирования фибрилляции предсердий у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца / О.Н. Миллер, А.В. Тарасов, Е.Н. Павенко // Consilium Medicum. – 2018. – Т.20, №1. – С. 66-70 3. Характеристика факторов риска и

профилактией (ФПК и ППВ)	<p>назначаемой антитромботической терапии у пациентов с впервые диагностированной неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF) / Е.П. Панченко, Г. Аксета, Р.А. Либис, О.Н. Миллер, Т.Н. Новикова, О.А. Нагибович // Кардиология. – 2017. – Т.57, №4. – С. 38-44</p> <p>4. Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен с учетом ее эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов предсердных тахикардий / А.В. Тарасов, К.В. Давтян, О.Н. Миллер // Consilium Medicum. – 2017. – Т.19, №1. – С. 81-87</p> <p>5. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины / О.Н. Миллер, А.В. Тарасов, И.С. Дик, И.Е. Беляева // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, №10. – С. 8-18</p>
-----------------------------	--

Ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор



Игорь Олегович

Маринкин Игорь Олегович

« 15 » 06 2020 г.