

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России)

101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3

Тел.: (495) 623-86-36, факс: 621-01-22

e-mail: gnicpm@gnicpm.ru

14 НОЯ 2019

№ 01/01-2475/1

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ ПМ»

Минздрава России

доктор медицинских наук,

профессор,

член-корреспондент РАН

О.М. Драпкина

«14» ноября 2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России) о научно-практической значимости диссертационной работы Хидировой Людмилы Даудовны «Фибрилляция предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Фибрилляция предсердий является наиболее частым нарушением ритма в популяции взрослых кардиологических пациентов. Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий, данный вид нарушений ритма сердца остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти. В ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа пациентов с фибрилляцией предсердий.

В реальной медицинской практике у большинства современных пациентов встречается несколько сердечно-сосудистых заболеваний, что определяет целесообразность формирования новых подходов к ведению данной категории больных. Коморбидная патология выявляется у подавляющего большинства российских пациентов с фибрилляцией предсердий и, безусловно, влияет как на особенности течения аритмии, так и на эффективность ее лечения.

С этих позиций фибрилляция предсердий требует углубленного изучения патогенетических аспектов и проведения исследований, направленных на выявление предикторов возникновения и прогрессирования самого заболевания и его осложнений.

До недавнего времени целью лечения фибрилляции предсердий были снижение симптомов болезни, улучшение качества жизни и профилактика тромбоэмболических событий. В настоящее время появился новый термин - прогрессирование фибрилляции предсердий, под которым понимается процесс неуклонного развития аритмии в направлении от коротких пароксизмов к хронической форме. Торможение этого процесса - новая мишень в современном лечении фибрилляции предсердий.

В развитие фибрилляции предсердий и часто сопровождающей ее гипертонической болезни (ГБ) значительную роль могут играть генетические факторы, поэтому большое внимание на современном этапе уделяют именно молекулярно-генетическим методам анализа.

В связи с этим представленная диссертационная работа Хидировой Людмилы Даудовны является весьма актуальной. Она посвящена проблеме выявления факторов развития и прогрессирования фибрилляции предсердий, а также ее осложнений у пациента с ГБ и коморбидными заболеваниями.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые представлено комплексное изучение причин возникновения и особенностей течения фибрилляции

предсердий при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями - сахарным диабетом (СД), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), гипотиреозом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением.

Показано, что экстракардиальные коморбидные заболевания при фибрилляции предсердий и ГБ следует рассматривать в качестве фактора, провоцирующего прогрессирование фибрилляции предсердий и влияющего на развитие осложнений.

Впервые в рамках диссертационного исследования на основании результатов комплексного клинико-биохимического исследования и генотипирования была разработана и апробирована математическая модель персонифицированного алгоритма прогнозирования развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при ГБ, сочетающихся с экстракардиальными заболеваниями.

Благодаря комплексной оценке диастолической дисфункции левого желудочка (размера левого предсердия, конечно-диастолический размера левого желудочка, индекса массы миокарда, показателя E/A, IVRT, DT), у больных с ГБ в сочетании с коморбидностью (СД, гипотиреозом и абдоминальным ожирением) было выявлено статистически значимое преобладание второго типа диастолической дисфункции левого желудочка, а также установлена важность данного типа нарушения функции желудочка в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий.

У больных с фибрилляцией предсердий, сочетающейся с ГБ и экстракардиальными заболеваниями, была определена комплексная роль про- и противовоспалительных цитокинов - интерлейкинов (ИЛ) -1, -6, -8, -10 в развитии и прогрессировании данного вида аритмии. Показано, что ИЛ-6 имеет высокое прогностическое значение для оценки риска развития и прогрессирования фибрилляции предсердий во всех обследуемых клинических группах, ИЛ-8 – у больных с ГБ в сочетании с ХОБЛ, ИЛ-10 – у больных с ГБ в сочетании с СД и абдоминальным ожирением.

В работе впервые установлена активность неспецифических маркеров ремоделирования - матриксной металлопротеиназы-9 и галектина-3 в развитии фибрилляции предсердий при ГБ и коморбидных состояниях (СД, ХОБЛ, абдоминальным ожирением) и продемонстрирована их прогностическая значимость.

Установлены ассоциации полиморфных вариантов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена ИЛ-6 с риском развития рецидива фибрилляции предсердий на фоне ГБ и коморбидными состояниями (СД, ХОБЛ, гипотиреозом и абдоминальным ожирением).

Определены ассоциации rs1378942 гена CSK с гипергликемией, дислипидемией, артериальным давлением (АД), показателями диастолической дисфункции левого желудочка (Е/А, ИММЛЖ, размером левого предсердия) и скоростью клубочковой фильтрации; ассоциации rs2200733 хромосомы 4q25 с длительностью (количеством месяцев) синусового ритма, дислипидемией, уровнями креатинина и фибриногена; ассоциации 174G/C (rs1800795) гена ИЛ-6 с уровнями диастолического АД, холестерином липопротеидов высокой плотности, креатинина и галектина-3.

Выявлено, что низкая приверженность к лечению у больных фибрилляцией предсердий при ГБ на фоне экстракардиальных заболеваний не зависела от сопутствующих заболеваний, а была обусловлена сложностью режима лечения, опасением и фактическим появлением побочных эффектов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и
практических рекомендаций, сформулированных в диссертации,
их достоверность**

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, отражают содержание работы, вытекают из полученных результатов и определяются проведением

комплексного обследования, а также применение корректных современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере аргументированы объективными результатами, полученными в ходе проведенного исследования. Достоверность научных результатов обоснована высоким методологическим уровнем работы.

Согласно критериям включения и исключения, в исследование были отобраны 884 пациентов. Исследование состояло из нескольких этапов.

I этап включал ретроспективный анализ 338 историй болезни (архивный материал 2015–2016 гг.) больных, госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции; в дальнейшем пациенты с фибрилляцией предсердий были распределены на 6 групп с учетом коморбидности: 1 группа сравнения – больные с ГБ ($n=77$), 2 группа – больные с ГБ в сочетании с ХОБЛ ($n=46$), 3 группа – больные с ГБ в сочетании с СД ($n=42$), 4 группа – больные с ГБ в сочетании с гипотиреозом ($n=62$), 5 группа – больные с ГБ в сочетании с тиреотоксикозом ($n=47$) и 6 группа – больные с ГБ в сочетании с абдоминальным ожирением ($n=57$).

II этап исследования представлял проспективное когортное исследование с включением 308 больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с ГБ и экстракардиальными заболеваниями, а III этап – проспективное когортное парное сравнительное исследование с включением 238 больных ГБ в сочетании с вышеперечисленными экстракардиальными заболеваниями. Далее был проведен сравнительный парный анализ между данными больных, исследованными на втором и третьем этапе.

Пациентам проводили широкий спектр клинических, инструментальных, биохимических и молекулярно-генетических исследований. Используемые в работе автором методы исследования современны и высокоинформативны.

Выводы и практические рекомендации конкретны и логически вытекают из результатов проведенного исследования. Обоснованные и достоверные положения, выводы и практические рекомендации могут широко применяться в практике.

Диссертационная работа содержит впервые полученное доказательство необходимости прецизионного подхода на основе клинико-функциональных и молекулярно-генетических особенностей взаимного влияния нозологических форм и обоснования дополнительных критериев диагностики, прогноза и выбора тактики ведения.

Предложена новая медицинская технология многофакторного прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития осложнений этого заболевания у больных с ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, которая может быть внедрена в лечебно-профилактические учреждения.

Разработаны дополнительные диагностические критерии для выявления и прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий при ГБ, сочетающейся с коморбидной патологией. Доказана прогностическая ценность в этом процессе ряда показателей эхокардиографии, маркеров ремоделирования и воспаления, а также определены их ассоциации с полиморфизм ряда генов.

Представленные данные позволяют прогнозировать развитие, прогрессирование и неблагоприятные исходы фибрилляции предсердий. В перспективе они могут быть использованы, как дополнительные молекулярные критерии оценки эффективности патогенетической терапии, а также могут быть использованы в разработке схем таргетного лечения.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Область диссертационного исследования включает разработку и обоснование персонафицированной оценки риска развития и

прогрессирования фибрилляции предсердий при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), а именно пункту 7 «Нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда» и пункту 11 «Генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний».

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики

Полученные автором результаты имеют наряду с теоретическим значением несомненную научно-практическую направленность. Они демонстрируют новые знания, касающиеся возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий и связанных с ней осложнений у пациентов с ГБ и различными коморбидными экстракардиальными заболеваниями.

В виду распространенности фибрилляции предсердий и коморбидной патологии, актуальным и современным направлением в медицине и, в частности, в кардиологии является прецизионная медицина.

Разработанный автором персонифицированный алгоритм дает возможность прогнозирования развития, прогрессирования фибрилляции предсердий и ее осложнений у больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и Городской клинической больницы № 2 г. Новосибирска. На основе выявленных рисков врач может выстраивать индивидуальную тактику наблюдения и лечения пациента с коморбидной патологией, что

актуально, учитывая эпидемию бессимптомных форм фибрилляции предсердий.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Л.Д. Хидировой является законченным научным трудом, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Работа построена по традиционной схеме, изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений.

Список литературы представлен 218 источниками, из которых 155 – в зарубежных изданиях, 98% из них относятся к последним 5 годам. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 48 таблиц и 39 рисунков.

Обзор литературы достаточно подробный, хорошо характеризует современное состояние проблемы. Цель диссертационного исследования сформулирована ясно, задачи соответствуют поставленной цели.

Глава «Материал и методы исследования» включает дизайн исследования, клиническую характеристику групп с указанием критериев включения и исключения, описание клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования, а также методов статистической обработки данных.

Использованы современные методы клинического, лабораторного и инструментального обследования, выбор которых соответствует поставленной цели и задачам. Число больных достаточно для выявления искомых закономерностей. Соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований.

Методы статистической обработки современные и информативные, их выбор соответствует поставленным цели и задачам.

В главе «Результаты» подробно и понятно продемонстрирована вся приведённая автором работа с достаточным количеством иллюстрационного материала.

В «Обсуждении» отражены результаты ретроспективного и перспективного анализа с последующим выводом и сравнительным анализом с данными литературы последних лет.

В «Заключение» проведен анализ основных результатов исследования, дана оценка клинического и прогностического значения разработанного персонифицированного алгоритма в отношении возникновения, прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений.

Выводы диссертационной работы убедительно аргументированы и представлены в соответствующих разделах работы, а также в публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и в автореферате.

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 30 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Получен 1 патент РФ на изобретение (№ 2019663617, дата 21.10.2019).

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с современными требованиями, написаны грамотным литературным языком.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования и оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов
исследования диссертации**

Полученные новые научные факты и выводы диссертационной работы целесообразно использовать в практическом здравоохранении.

Рекомендуется использовать разработанный персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений у больных при ГБ в сочетании с коморбидными состояниями (СД, ХОБЛ, гипотиреозом и абдоминальным ожирением) для определения тактики лечения и прогноза; оценивать показатели диастолической дисфункции левого желудочка, биомаркеры - NT-proBNP, галектин-3 и ИЛ-6 для оценки риска развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при ГБ с экстракардиальными заболеваниями, определять уровень ММП-9 у больных СД и абдоминальным ожирением в качестве маркера ремоделирования миокарда.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Хидировой Людмилы Даудовны на тему «Фибрилляция предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы прецизионного подхода в системе диагностики больных с фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, имеющей важное значение для кардиологии.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013

г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Хидирова Людмила Даудовна Л.Д. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология (медицинские науки).

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 4 от 13 ноября 2019 г..

Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,
профессор

(специальность 14.01.05. – «Кардиология»)

Марина Геннадьевна Бубнова

Подпись доктора медицинских наук, профессора М.Г. Бубновой заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор биологических наук,
профессор

Виктория Алексеевна Метельская



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3
Телефон: +7 (495) 623-86-36, факс: +7 (495) 621-01-22,
e.mail: gnicpm@gnicpm.ru, сайт: www.gnicpm.ru