

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Калинин Р. Е.  
«12» ноября 2020 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Факторы риска и прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией» выполнена на кафедре поликлинической терапии и профилактической медицины.

В период подготовки диссертации соискатель Фоломеева Лариса Игоревна была прикреплена к кафедре поликлинической терапии и профилактической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре.

В 2014 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка об обучении № 1720 выдана в 2020 году федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Филиппов Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, заведующий кафедрой.

По итогам обсуждения диссертации принято следующее заключение:

#### **Актуальность темы исследования**

Последние десятилетия в мире и в России отмечается прогрессирующее увеличение доли лиц старше 80 лет. С возрастом увеличивается количество заболеваний, требующих медицинской помощи. Среди них сердечно-сосудистая патология занимает лидирующие позиции. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации – одна из самых высоких среди стран с высоким и средним уровнем экономического развития. Ее вклад в общую смертность увеличивается с возрастом и достигает 56% у лиц старше трудоспособного возраста. Ведущая роль в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), которая довольно часто осложняется фибрилляцией предсердий (ФП). За последние 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66%. Так ее частота у лиц в возрасте старше 65 лет, по данным разных исследований, составляет 4,8 – 6,2%.

ФП ассоциируется с повышенным риском смерти, инсульта, инвалидности, госпитализаций и снижения качества жизни больных, что определяет высокую актуальность проблемы. В связи с широкой распространенностью, данная аритмия представляет значительную



экономическую проблему для системы здравоохранения и общества в целом. Затраты на лечение больных с ФП в странах Европы составляют 13,5 млрд. евро в год. ФП ассоциируется с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые создают субстрат для возникновения и сохранения аритмии. К ним относятся как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца. Заболевания, связанные с наличием ФП, являются, скорее всего, маркерами общего сердечно-сосудистого риска и поражения сердца, а не только этиологическими факторами аритмии. ИБС страдают, по крайней мере, 20% больных с ФП. При этом остается неясным, является ли неосложненная ИБС предиктором ФП, и как ФП влияет на коронарную перфузию.

В последнее время все больший интерес при изучении сердечно-сосудистой патологии отводится изменениям сосудистого русла, а именно, сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции и изменениям микроциркуляторного русла. Встречаются работы, посвященные изучению состояния сосудистого русла при ИБС, а также при ФП, подтверждающие вклад ФП как самостоятельной нозологии в развитие изменений жесткости и микроциркуляции, которые могут оказывать существенную роль на развитие осложнений как ишемического, так и тромбоэмболического генеза.

Фибрилляция предсердий лидирует среди всех аритмий по тяжести осложнений и неблагоприятным исходам, а по своей распространенности в популяции лиц пожилого и старческого возраста уступает место лишь наджелудочковой экстрасистолии.

Таким образом, изучение факторов риска и прогноза неблагоприятных исходов у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ИБС и ФП представляется актуальным.

**Личное участие соискателя в получении результатов,  
изложенных в диссертации**

Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сбор первичного материала и выборка пациентов по теме исследования.

Автором лично проводились осмотры пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий; выполнялась регистрация электрокардиографии, данных variability сердечного ритма, поздних потенциалов предсердий, проводилась эхокардиография, полученная информация вносилась в индивидуальные регистрационные карты на бумажном носителе, в электронную базу с последующим статистическим расчетом и анализом результатов. На основании полученных данных автором сделаны соответствующие выводы и разработаны практические рекомендации. Опубликованные научные работы подтверждают личное участие автора в выполнении исследования. Объем и характер заимствованных фрагментов текста диссертации позволяют считать их законными цитатами.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием статистических методов.

Нормальное распределение оценивалось по критериям Шапиро-Уилкса (уровень статистической значимости  $p > 0,05$ ) и Колмогорова-Смирнова (уровень статистической значимости  $p > 0,2$ ). Признаки с нормальным распределением описывались как среднее значение и стандартное квадратическое отклонение, а результаты с распределением, отличающимся от нормального, в виде медианы и интерквартильного размаха.

При условии нормального распределения переменных внутри групп, равенстве дисперсий распределения признака в группах, использовали t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок при оценке различий между группами. Если дисперсии распределения признака в группах были неравны, то применяли модифицированный t-критерий Стьюдента.

Для сравнения показателей независимых групп, с распределением, отличающимся от нормального, применяли U-критерий Манна-Уитни.

Для сравнения показателей зависимых групп, с распределением, отличающимся от нормального, применяли парный критерий Вилкоксона.



При сравнении количественных данных трех и более связанных выборок, при условии соответствия переменных нормальному распределению, независимости друг от друга наблюдений внутри сравниваемых групп и соблюдения условия сферичности (приблизительного равенства дисперсий разности между всеми возможными уровнями пар значений) использовали дисперсионный анализ повторных измерений «RM-ANOVA». При уровне статистической значимости ( $p < 0,05$ ), проводили апостериорные сравнения с применением критерия Бонферрони.

При сравнении количественных данных трех и более связанных выборок, с ненормальным распределением сравниваемых вариационных рядов, использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений – критерий Фридмана. При получении статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) выполняли апостериорные сравнения с помощью парного критерия Вилкоксона.

Для сравнения трех и более несвязанных групп, при равенстве дисперсий и условии нормального распределения признака применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В случае ненормального распределения признака и/или при неравенстве дисперсий признака в группах - метод Краскела-Уоллиса. При достижении статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ), проводили апостериорные сравнения групп. С целью сравнения исследуемых групп с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для сравнения исследуемых групп, с распределением отличным от нормального, использовалось парное сравнение с применением критерия Манна-Уитни.

Корреляционный анализ между исследуемыми показателями, проводили с применением критерия ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ) с визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. Считали корреляцию слабой при  $|r| \leq 0,25$ ; корреляцию умеренной при  $0,25 < |r| < 0,75$ ; корреляцию сильной при  $|r| \geq 0,75$

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований со статистической обработкой

результатов с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 13.0.

Достоверность первичных материалов подтверждена их экспертной оценкой и не вызывает сомнений. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

### **Новизна результатов проведенных исследований**

Впервые проведено эпидемиологическое исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца. Оценены неблагоприятные исходы у данной группы пациентов и вклад различных факторов риска в их развитие.

Впервые разработана система оценки риска развития постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

Доказано, что развитие постоянной формы фибрилляции предсердий ассоциируется с изменением морфометрических показателей левого предсердия и его сократительной активности.

Выявлены ассоциации между генотипическими особенностями полиморфного С344/Т гена альдостеронсинтазы, развитием гипертрофии левого желудочка и фибрилляции предсердий.

### **Практическая значимость результатов проведенных исследований**

Доказано, что при дискриминантном коэффициенте равном 13,2 у 63% обследованных в течение 3 лет развивалась постоянная форма фибрилляции предсердий. При значении дискриминантного коэффициента более 15 баллов – у 85% обследованных.

Установлено, что при значениях эхокардиографического параметра Е/А близким к 1,0 постоянная форма фибрилляции предсердий развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 в 95 % случаев.

Доказана ассоциация между развитием гипертрофии левого желудочка у пациентов с ИБС и ФП и генотипом СYP11B2: при генотипе С/С все



обследованные (100%) имели ГЛЖ; при Т/С – 72,7%; при Т/Т – 53,8%.

### **Ценность научных работ соискателя**

Заключается в оценке частоты генетических и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их ассоциаций среди пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС и ФП, выделении групп пациентов высокого риска развития постоянной формы фибрилляции предсердий на основании разработанной системы прогнозирования рисков.

Оценен вклад генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и его ассоциации с развитием гипертрофии левого желудочка и фибрилляции предсердий.

Полученные данные расширяют представление о риске развития постоянной формы фибрилляции предсердий, прогрессировании ишемической болезни сердца.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация посвящена изучению факторов риска и неблагоприятных исходов у пациентов с хронической ИБС и фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста и соответствует паспорту специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 4 печатных работы, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 2 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России.

1. Кудрявцева Л.И., Филиппов Е.В. Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста // Медицинский совет. 2019. №16. С. 68-71. doi:10.21518/2079-701X-2019-16-68-71

2. Филиппов Е.В., Кудрявцева Л.И. Факторы риска развития постоянной формы фибрилляции предсердий у больных пожилого возраста с

ишемической болезнью сердца // Дневник казанской медицинской школы. 2018. №4 (22). С. 26-32.

Диссертация «Факторы риска и прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией» Фоломеевой Ларисы Игоревны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Заключение принято на заседании кафедр поликлинической терапии и профилактической медицины; госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы; факультетской терапии с курсом терапии ФДПО; пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Присутствовало на заседании 10 человек профессорско-преподавательского состава. Результаты голосования: «за» - 10 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет (протокол № 2 от 15 июня 2020 г.).

Председатель межкафедрального совещания,  
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней,  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Бутов Михаил Александрович

Подпись профессора Бутова М.А. заверяю:  
проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Сучков Игорь Александрович