

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора **Осиповой Ирины Владимировны**  
на диссертацию **Шапкиной Марины Юрьевны**  
**«Распространенность и предикторы 13-летнего риска развития  
фибрилляции предсердий по данным когортного исследования  
в сибирской популяции»**,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности **3.1.20. Кардиология**

### Актуальность избранной темы

В современном мире увеличение ожидаемой продолжительности жизни и растущая доля пожилого населения повышает риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, к которым относится фибрилляция предсердий (ФП). ФП наиболее распространена у мультиморбидных пациентов с атеросклеротическими ССЗ, АГ, клапанными пороками сердца и сердечной недостаточностью (*Ball J. et al., 2016*). Серьезный прогноз определил разработку рекомендаций по лечению ФП (*РКО, ВНОА, АССХ 2020 г., АНА/ACC/HRS 2019, ESC с EACTS 2020*), но преимущественно бессимптомный и пароксизмальный характер течения ФП нередко обуславливает лишь ретроспективную ее верификацию по симптоматике возникших осложнений. Примерно у 30% пациентов с ишемическим мозговым инсультом ФП диагностируют во время или после случившегося события (*Kishore A. et al., 2014*).

Исследование по изучению распространенности, возрастной динамики и предикторах риска ФП на популяционном уровне для Российской Федерации **проведено впервые** и позволило оценить **популяционную специфичность** выявленных ассоциированных факторов. Таким образом, диссертация Шапкиной Марины Юрьевны, посвященное изучению распространенности и предикторам 13-летнего риска развития ФП по данным когортного исследования в сибирской популяции, весьма актуальна и имеет существенную практическую значимость.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР НИИ терапии и

профилактической медицины ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН» в рамках Госзадания №122031700094-5.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения диссертационной работы Шапкиной Марины Юрьевны, выводы и практические рекомендации хорошо обоснованы и являются убедительными. Исследование проведено на достаточном объеме обследованных. Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка 45-69 лет, обследованная впервые в 2003-2005 гг. (n=9360, г. Новосибирск) и дважды повторно (2006-2008 и 2015-2018 гг.), сформированная в 2-х районах г. Новосибирска в рамках международного проекта HAPIEE.

Работа выполнена в хорошо спланированном дизайне кросс-секционного и проспективного когортного исследования с конечной точкой – развитие нового случая ФП за 13 лет наблюдения. Стандартизованные методы исследования с внешним и внутренним контролем качества по протоколу международного проекта HAPIEE также являются основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Проведение лабораторных исследований выполнено в лаборатории со стандартизацией по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета программ SPSS (v. 13.0), использовались современные методы анализа ANOVA, регрессионный анализ Кокса в возраст-стандартизованных и мультивариантных моделях. Методы статистического анализа адекватны поставленным задачам. ФП, по данным ЭКГ, оценивалась двумя сертифицированными специалистами, имеющими опыт стандартизованного кодирования ЭКГ по Миннесотскому коду в международных исследованиях.

Диссертант четко формулирует положения, выносимые на защиту. Результаты исследований достоверны. Выводы и рекомендации отвечают цели, задачам исследования и логично вытекают из полученных данных с



использованием современных методов статистического анализа. Основные результаты исследования опубликованы в реферируемых высокорейтинговых изданиях.

### **Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Работа написана на высоком научно-методическом уровне и имеет несомненную научную новизну. В представленной диссертации впервые в Новосибирске изучены распространенность ФП в популяционной выборке и ее динамика при старении по данным ЭКГ покоя в серийных обследованиях. При этом достоверно показано существенное увеличение распространенности ФП от 1,6% в возрасте 45–69 лет до 4,2% в 55–84 лет.

Автором впервые в российской популяции определены частота и распределение форм новых случаев ФП в когорте 45-69 лет для лиц без предшествующих ССЗ за 13 лет наблюдения и выявлена высокая число новых случаев ФП 5,6% для лиц обоего пола, в которой доли пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм ФП составили 38%, 22 и 40%, соответственно. Впервые для России на популяционном уровне установлена частота суммарно накопленных случаев ФП в возрасте 55–84 лет по данным трех серийных обследований и идентификации ФП при регистрации ССЗ и смерти в когорте за 13 лет наблюдения и показана высокая суммарная частота ФП 7,7% с преобладанием у мужчин и определены половозрастные группы с максимальным накоплением ФП: 65–69 лет для мужчин (11,9%) и на 5 лет позже для женщин (9,7%).

Диссертантом впервые для российской популяции достоверно определены детерминанты 13-летнего риска развития ФП и коэффициенты их вклада в индивидуальный риск и выявлены полоспецифические связи:

у мужчин с возрастом, ИМТ, уровнями АД независимо от других факторов; у женщин дополнительно выявлены отрицательные связи риска ФП с величиной ЧСС и холестерином липопротеинов очень низкой плотности.

## **Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 10-ти международных и российских конгрессах в виде устных и постерных докладов. Лауреат конкурса молодых ученых конференции «Профилактическая кардиология 2017», Москва (2-е место); финалист конкурса молодых ученых РНКК, 2018 (Москва); лауреат стипендии НСО, Новосибирск 2021.

Все результаты научно-исследовательской работы опубликованы в 10-ти научных работах, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, в том числе 3 статьи индексированы в базах данных Web of Science и/или Scopus. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация Шапкиной М.Ю. изложена на 134 страницах и состоит из введения, 4 глав (*обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов*), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию кандидатских диссертаций. Литературный обзор написан хорошим научным языком и акцентирует внимание на современном состоянии проблемы в области эпидемиологии и факторов риска, ассоциированных с ФП. Список цитируемой литературы включает 210 источников (*22 российских и 188 зарубежных*).

Диссертация написана профессиональным языком, проиллюстрирована 9 таблицами и 17 рисунками. Таблицы и рисунки хорошо систематизируют материал и значительно облегчают восприятие полученных результатов. Цель и задачи сформулированы конкретно.



**В первой главе** изложен обзор литературы, включающий данные об эпидемиологии ФП, классификации и современным рекомендациям по менеджменту ФП. Автором подробно описываются факторы риска и прогностическое значение ФП.

**Во второй главе** представлены материал и методы исследования, подробная схема его дизайна. Необходимо отметить широкий спектр используемых методик: опросники, лабораторные и клинично-инструментальные исследования. ФП устанавливали по данным ЭКГ покоя скринингового обследования или документированного события при регистрации ССЗ и смерти для всех событий, выявленных в когорте за период наблюдения (*протоколы поступления и выписки, свидетельства о смерти и т. д.*). Полнота данных, представленных в главе 2, позволяет судить о высокой достоверности проведенного исследования.

**В 3-ей главе** изложены результаты собственных наблюдений автора. Глава имеет три подраздела, каждый из которых последовательно описывает результаты диссертационного исследования. Каждый подраздел соответствует поставленной задаче и обосновывает соответствующее положение, выносимое на защиту. Результаты исследований получены корректными статистическими методами с последующей убедительной интерпретацией данных. В популяционной выборке г. Новосибирска распространенность ФП составила 1,6% в возрасте 45–69 лет и возростала до 4,2% в возрасте 55–84 лет по данным ЭКГ покоя в серийных одномоментных обследованиях. Частота новых случаев ФП за 13 лет наблюдения когорты составила 5,6%, среди которых 38% - пароксизмальная форма. Суммарная частота накопленных случаев ФП в когорте составила 7,7% и была максимальной в возрасте 65–69 лет для мужчин и на 5 лет позже у женщин. Автором выявлены предикторы риска развития ФП у лиц исходного возраста 45-69 лет без предшествующих ССЗ за 13-летний период наблюдения. Особый интерес представляет раздел, посвященный анализу предикторов риска развития ФП специфичных для мужчин (*возраст, ИМТ, уровни АД*) и для женщин (*дополнительно с наличием АГ, отрицательная связь*

с ЧСС и ХС-ЛПНП).

Т.о. сформулированные на основе проведенных исследований выводы и рекомендации логичны и убедительно аргументированы.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант провел сравнение собственных результатов и ранее полученных данных по рассматриваемой тематике.

Заключение, выводы и практические рекомендации отвечают цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов. Автором сформулировано 6 выводов, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Практические рекомендации конкретны.

### **Практическая значимость полученных результатов исследования**

Исследована крупная популяционная выборка жителей г. Новосибирска среднего и пожилого возраста (45-69 лет). Автором получены популяционные данные по распространенности ФП и ее динамика за 13-летний период наблюдения. Достоверно продемонстрировано ускоренное по возрасту развитие ФП относительно североамериканских исследований. Определенный кластер модифицируемых и немодифицируемых предикторов риска ФП и их полоспецифичность имеют важное теоретическое значение в области изучения механизмов развития, распространенных возраст-зависимых ССЗ. Важное прикладное применение имеет определение в работе факторов, ассоциированных с индивидуальным риском ФП. Полученные данные по распространенности ФП в общей популяции, степени возрастного накопления (до 7,7% в возрасте 55–84 лет) и распределении форм ФП (*пароксизмальной, персистирующей и постоянной*) среди населения имеет важное значение для клинической практики, особенно при идентификации групп риска и планирования профилактических мероприятий в отношении ССЗ.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

Полученные результаты диссертации внедрены и используются в работе



клиники НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН терапевтами и кардиологами, а также в учебном процессе отдела образования НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБНУ ВО НГМУ МЗ РФ по программам последипломной подготовки.

### **Личное участие автора**

Автор непосредственно принимала участие в обследовании 3898 респондентов 3-го скрининга, лично осуществляла кодировку ЭКГ (2-й и 3-й скрининги, около 5000 ЭКГ), проводила статистическую обработку материала с помощью профессионального статистика. Диссертант подготовила обзор литературы по теме диссертации, проанализировала все материалы исследования. Соискателем в соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, результаты работы широко обсуждены и доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.20. - Кардиология.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

### **Положительные и отрицательные стороны работы**

Положительными сторонами работы являются:

- определение возрастной динамики ФП в типичной российской популяции от 45–69 лет до 55–84 лет.
- выявление популяционных возрастных особенностей ФП: частота ФП в сибирской популяционной выборке для группы 45–60 лет сопоставимы с данными российских и североамериканских исследований, но для лиц 60–74 лет отмечался более ранний прирост частоты ФП на 15 лет, чем в популяционных исследованиях США для мужчин и женщин.
- выявленное ускоренное развитие ФП и полоспецифичный спектр предикторов риска ФП: мужской пол, возраст, ИМТ, уровни АД или АГ, обратная связь с ЧСС и их отрицательная связь с ЧСС и ХС-ЛПНП у женщин, что имеет важное значение и позволяет рассматривать ФП как атеросклероз-зависимое ССЗ.
- полученные данные о распространенности ФП в общей популяции, степени возрастного накопления (до 7,7% в возрасте 55–84 лет) и распределении форм

ФП (*пароксизмальной, персистирующей и постоянной*) среди населения имеют важнейшее значение для планирования медицинской помощи.

- кроме того, важное значение имеет определение факторов, ассоциированных с индивидуальным риском ФП. Идентифицированные предикторы долгосрочного риска развития ФП могут служить основой для профилактического вмешательства по снижению заболеваемости и смертности от ССЗ.

### Вопросы для обсуждения

1. Данные получены в сибирской популяции. Можно ли все-таки экстраполировать их на российскую популяцию.
2. Может ли сказываться возрастание риска ФП у мужчин с увеличением возраста на каждый год с более низкой продолжительностью жизни мужчин в России в целом?
3. В сибирской популяционной когорте 13-летний риск развития ФП независимо от других факторов у мужчин был выше, чем у женщин и возрастал на 8% при увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup>, при том, что ИМТ при ФП+ у мужчин был в пределах повышенной массы тела (ИМТ 28,2±4,6), а у женщин 1 степени ожирения (ИМТ 32,6±6,2) и парадокс ожирения?
4. Поскольку связь между ЧСС и риском ФП остается спорной, вывод о снижении на 10% при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10 уд/мин, требует уточнения конкретной величины ЧСС, как в исследовании MESA более 76 уд\мин.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Шапкиной Марины Юрьевны *«Распространенность и предикторы 13-летнего риска развития фибрилляции предсердий по данным когортного исследования в сибирской популяции»*, выполненная под руководством д.м.н., профессора Малютиной Софьи Константиновны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится *решение научной задачи* по изучению распространенности и определению предикторов 13-летнего риска развития ФП по данным когортного исследования в сибирской популяции, имеющей важное значение для развития кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов,



теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 № 1168) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученых степеней кандидата наук, а ее автор, *Шапкина Марина Юрьевна*, заслуживает присуждение искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

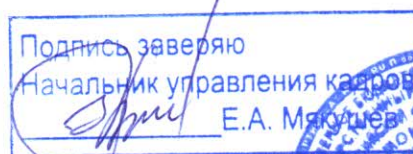
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой факультетской  
терапии и профессиональных болезней  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Алтайский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Осипова Ирина Владимировна

09.09.2022

Подпись доктора медицинских наук, профессора  
Осиповой И.В. заверяю:



Сведения об организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Почтовый адрес:  
656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40  
Телефон 8 (3852) 36-60-91  
Официальный сайт: <https://www.asmu.ru>  
Электронный адрес: [rector@agmu.ru](mailto:rector@agmu.ru)

