

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава
России

С.В.Поройский
« 10 » _____ 2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Чернявиной Анны Ивановны на тему «Предикторы поражения органов мишеней и неблагоприятного прогноза в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при высокой приверженности лечению», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы выполненной работы

Первичная профилактика является одним из наиболее эффективных направлений в решении проблемы смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что устранение или коррекция факторов сердечно-сосудистого риска позволяет снизить более чем на 50% сердечно-сосудистую смертность и улучшить прогноз. Тем не менее, несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в разработке эффективных методов коррекции факторов риска, их распространенность остается высокой.

Выбор целевой категории пациентов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является важной стратегической задачей кардиологии. Разработка и реализация мер первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов молодого и среднего возраста позволяет сохранить трудовой потенциал страны, и решение

задачи в этом направлении приобретает не только научное, но и социально-экономическое значение. Совершенствование мер первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний среди трудоспособного населения требует всестороннего изучения факторов сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Приверженность пациентов лечению и ведению здорового образа жизни играет важнейшую роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известно и не вызывает сомнений, что низкая приверженность, встречающаяся более чем у 50% больных, не снижает риск сердечно-сосудистых событий и ухудшает прогноз. В тоже время, вклад высокой приверженности лечению в снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в профилактику поражения органов-мишеней не определен, и ограничивается преимущественно рандомизированными клиническими исследованиями, представляющими модель высокой приверженности со значительными ограничениями. Поэтому, представляет большой интерес поиск причин и патогенетических механизмов развития гипертрофии левого желудочка, хронической болезни почек, ремоделирования артерий, возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни в реальной клинической практике у лиц с факторами риска без ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней.

Таким образом, проведенное автором клиническое наблюдательное (средняя продолжительность 6 лет) проспективное когортное исследование с активным вмешательством и большим объемом выборки по выбранной теме является актуальным, как в теоретическом, так и в практическом плане, имеющим социально-экономическое значение, во многом определяя решение сложных задач профилактической кардиологии.

**Связь диссертационной работы с планом соответствующих
отраслей науки и народного хозяйства**

Тема диссертации утверждена решением Ученого совета ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России от 24 мая 2023 года. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации – 121040500254.

Новизна исследования полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационном исследовании показана эффективность предложенной автором модели высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни на одном из промышленных предприятий у лиц трудоспособного возраста и умственного труда без поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний в анамнезе, основанная на персонифицированном походе. В модели высокой приверженности были внедрены следующие методы ее повышения: финансовые стимулы, такие как опасения снижения стабильно высокой заработной платы и/или увольнений при несоблюдении рекомендаций; использование фиксированных комбинаций лекарственных препаратов с однократным приемом в день; терапевтическое обучение участников и поведенческое консультирование. Автором была продемонстрирована высокая приверженность лечению и здоровому образу жизни более чем у 85% включенных больных, которые дали согласие выполнять все рекомендации врача, через год и при длительном наблюдении.

Инновационным результатом диссертационной работы, в которой разработана и внедрена модель высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни в реальной клинической практике, стало определение частоты развития ассоциированных клинических состояний и смертельных исходов (в 16% случаев), гипертрофии левого желудочка (в 12,8% случаев), хронической болезни почек (в 12,9% случаев), патологической артериальной жесткости (в 29,2% случаев). Наибольшее

предикторное значение в их развитии, как показала автор, было связано с патологическим полиморфизмом генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE и PPAR α или их комбинацией, которые встречались у больных с неблагоприятным течением и поражением органов-мишеней в 20,1-28,9% случаев, и увеличивали отношение шансов их развития в 3-14 раз.

В диссертационной работе было продемонстрировано, что в развитии неблагоприятного прогноза и поражения органов-мишеней у больных с высокой приверженностью лечению играют значимую роль, как известные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как возраст, курение, коморбидная патология, так и найденные новые предикторы, такие как перенесенная COVID-19 пневмония, нарушение тубулярной функции почек с повышением липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и наличие миокардиального стресса, оцененного по уровню N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов мишеней в условиях высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни. Пристальное внимание в работе уделено выявлению предикторов их развития с помощью дополнительных современных методов диагностики, в том числе молекулярно-генетических. Указанная область и способы исследования соответствуют п.5, п.10, п.11, п.13, п.15 из Паспорта специальности 3.1.20 Кардиология.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическую ценность представляют предлагаемые автором рекомендации для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний и поражений-органов-мишеней. В работе

показано, что генетическая детерминированность является главным предиктором в развитии сердечно-сосудистых событий и поражения органов-мишеней при достижении высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни. Поэтому интенсивный контроль традиционных и вновь выявленных факторов сердечно-сосудистого риска может обеспечить значительное улучшение прогноза и предупредить гипертрофию левого желудочка, хроническую болезнь почек, развитие патологической артериальной жесткости у больных трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней. Для повышения приверженности пациентов лечению и соблюдению рекомендаций здорового образа жизни автор рекомендует использовать материальные стимулы, если это возможно, применение фиксированных комбинаций лекарственной терапии, мотивационное и поведенческое консультирование, а также терапевтическое обучение с использованием интерактивных методик.

Для обеспечения интенсивного контроля новых факторов сердечно-сосудистого риска предложен и рекомендуется расширенный объем лабораторных и инструментальных исследований, включающий определение липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида в крови, индекса САVI, скорости пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте и аорте. Особый интерес представляет выполнение генетического скрининга с оценкой полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPAR α .

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования А.И. Чернявиной результаты имеют теоретическое и практическое значение. Основные положения диссертации могут быть использованы в работе врачей кардиологов и терапевтов, специалистов амбулаторно-

поликлинического звена, а также в учебном процессе на терапевтических кафедрах медицинских ВУЗов. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе терапевтических отделений №4 и №5 ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн», в кардиологическое отделение ГБУЗ ПК «Городская больница им. М.А. Тверье», в работу ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника №2», в работу ООО Медицинский Центр «Любимый доктор». Основные положения диссертационной работы внедрены в рабочие программы на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы, вытекающих из нее выводов, аргументируются хорошо спланированным дизайном в соответствии с поставленной целью и задачами, точно рассчитанной выборкой необходимого количества больных для получения статистически значимых результатов работы, большим объемом новых исследований и их корректной интерпретацией. Использован широкий спектр инновационных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследований. Первичная статистическая обработка выполнена с использованием традиционных методов. Для оценки прогностической значимости кандидатов-предикторов развития ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней проводился логистический регрессионный анализ. Для оценки качества

логистической регрессии применялся ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve) $>0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Интерпретация результатов проведена корректно, что доказывает достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Сформулированные автором выводы логично вытекают из цели и задач исследования, достаточно аргументированы и полностью отражают его содержание и основные положения.

Оценка содержания диссертации в целом

Диссертация построена по классической схеме, представленный в ней материал изложен ясно и логично, результаты собственных исследований наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками.

Объем диссертации – 322 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, шесть глав, включающие обзор литературы, материалы и методы, три главы, посвященные анализу полученных результатов, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 441 источником, из них 397 – иностранная литература, 44 – публикации российских авторов. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 51 рисунками.

В целом, работа оформлена в соответствии с требованиями.

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертации нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями, построен по традиционному плану, структурирован, содержит изложение

основных результатов работы. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов в научной печати

По данным диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, в том числе – 16, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus, 9 – в зарубежных изданиях.

Заключение

Диссертационная работа Чернявиной Анны Ивановны на тему «Предикторы поражения органов мишеней и неблагоприятного прогноза в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при высокой приверженности лечению», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема кардиологии – предложена эффективная модель высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни, позволяющая достичь целевые индикаторы, обеспечивающая первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней у пациентов трудоспособного возраста на основе определения универсальных предикторов и интенсивной коррекции потенциально устранимых факторов неблагоприятного прогноза. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, представленная диссертация полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 г. №723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от

26.05.2020 г. №751, от 20.03.2021 г. №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Данный отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Анны Ивановны Чернявиной на тему «Предикторы поражения органов мишеней и неблагоприятного прогноза в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при высокой приверженности лечению» был обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России «31» октября 2023 г., протокол № 11.

Заведующий кафедрой
внутренних болезней Института НМФО
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор,
заслуженный врач РФ

Сергей Владимирович Недогода

Подпись профессора С.В. Недогоды заверяю

Проректор по научной деятельности
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

С.В.Поройский

10.11.2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1. Телефон: 8 (8442) 38-50-05.

Эл.почта: post@volgmed.ru Сайт: <https://www.volgmed.ru>