

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

**Чернявиной Анны Ивановны** «Предикторы поражения органов мишеней и неблагоприятного прогноза в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при высокой приверженности лечению», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

**Актуальность темы диссертации.** Выявление и оценка факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) является одним из важнейших направлений первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказано, что коррекция традиционных модифицируемых факторов риска, таких как артериальная гипертония, курение, нарушение диеты, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела на уровне популяции может предотвратить до 80% преждевременных смертей от ССЗ. Проблема профилактики ССЗ и особенно снижения преждевременной сердечно-сосудистой смертности наиболее актуальна у лиц трудоспособного возраста, поскольку она составляет в России, в среднем, 30%, и вносит негативный вклад в экономическое развитие страны. Большая часть профилактических мероприятий проводится среди пациентов пожилого возраста, поскольку они являются пациентами высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что Российская Федерация относится к группе стран очень высокого сердечно-сосудистого риска, первичная профилактика должна охватывать все слои населения, независимо от категории риска. При этом хорошо известно, что абсолютное количество смертельных исходов выше в популяциях низкого и умеренного риска, чем высокого и очень высокого, ввиду их многочисленности.

Для реализации эффективной программы снижения развития ССЗ и смертельных исходов, особенно у лиц молодого и среднего возраста, одним из важнейших условий является высокая приверженность здоровому образу

жизни (ЗОЖ) и лечению. В развитых странах более 50% больных не привержены рекомендациям ЗОЖ и около 70% пациентов не достигают целевого уровня АД. Ни в одном из наблюдательных исследований или их мета-анализов по оценке приверженности ЗОЖ и лечению в первичной профилактике ССЗ в реальной клинической практике не был достигнут порог высокой приверженности более чем у 50% больных. Модели высокой приверженности лечению могут быть представлены в рандомизированных клинических исследованиях, но их выполнение ограничено строгими критериями включения и исключения, а также определенным лечебным вмешательством.

Поэтому, созданная в работе модель достижения высокой приверженности ЗОЖ и лечению среди лиц трудоспособного возраста одного из промышленных предприятий без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, основанная на финансовых стимулах (снижение стабильно высокой заработной платы), терапевтическом обучении, поведенческом и мотивационном консультировании, а также использовании фиксированных лекарственных комбинаций, является важным стратегическим направлением в первичной профилактике ССЗ и может быть использована в реальной кардиологической практике.

С каждым годом появляются все новые и новые факторы риска ССЗ, которые требуют коррекции для предупреждения неблагоприятного прогноза. Вклад генетической детерминированности, структуры патологического полиморфизма генов в развитие поражения органов-мишеней, ассоциированных кардиологических заболеваний, особенно при высокой приверженности лечению, остается недостаточно изученным и дискуссионным вопросом. В этой связи изучение генетических маркеров, как дополнительных немодифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, представляется особенно актуальным для определения категории пациентов, которым будет необходимо рекомендовать более интенсивную коррекцию традиционных модифицируемых факторов риска в целях улучшения прогноза.

Ранняя диагностика поражения органов-мишеней у лиц низкого и умеренного риска трудоспособного возраста, предикторы которых изучаются в диссертационном исследовании, является актуальным научным направлением в первичной профилактике ССЗ, а коррекция известных и новых факторов риска их развития позволит на годы отодвинуть регистрацию среди данной категории больных групп высокого или очень высокого риска.

Следовательно, актуальность, поставленной в диссертационном исследовании проблемы, несомненна и представляет большой, как научный, так и практический интерес, в плане определения предикторов развития поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и неблагоприятного прогноза у лиц трудоспособного возраста низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска при высокой приверженности к ЗОЖ и лечению.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Заявленная автором **цель** – определить предикторы развития поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний, а также неблагоприятного прогноза у лиц трудоспособного возраста при высокой приверженности лечению и ведению здорового образа жизни в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при длительном наблюдении – является **актуальной и соответствующей специальности 3.1.20. кардиология по следующим пунктам паспорта специальности: п.5** – заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония; **п.10** – фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки; **п.11** – генетика (генодиагностика и генотерапия) сердечно-сосудистых заболеваний; **п.13** – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; **п.15** – исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология.

Высокую степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивает четко сформулированная цель, адекватно поставленные задачи, оптимальный дизайн исследования, достаточный объем собранного и проанализированного материала, широкий выбор современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, корректная статистическая обработка полученных результатов.

Название темы диссертации соответствует ее содержанию. Основные положения, выносимые на защиту, полностью отражают содержание и результаты выполненного диссертационного исследования, а также согласуются с поставленными целью и задачами. Выбранный дизайн исследования оптимален для реализации поставленных задач. Объем, включенных в исследование больных, достаточен. Автором выполнен предварительный расчет выборки для достижения заложенной мощности исследования. Всего обследовано 842 пациента трудоспособного возраста, работающих в аппарате управления промышленного предприятия с одинаковыми условиями труда без профессиональных вредностей. Согласно результатам обследования было выделено 380 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения. Согласно дизайну проведено 4 субанализа с оценкой предикторов развития поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и неблагоприятного прогноза при длительном наблюдении в течение 6 лет.

Использование в качестве дополнительных методов исследования определение наличия и выраженности хронического трудового стресса с помощью опросника Ч. Спилбергера в адаптации А. Б. Леоновой и С. Б. Величковской, определение концентрации цистатина С в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по данному критерию, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) для оценки канальцевой дисфункции почек, скорости пульсовой волны в аорте и индекса САVI по данным объемной сфигмоплетизмографии, полиморфизма генов, несомненно, придает научную и практическую значимость работе.

**Достоверность и научная новизна исследования и полученных результатов.** Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждаются корректно выполненной статистической обработкой полученных результатов с использованием современных методов и приемов. Для оценки прогностической значимости использованы регрессионный и ROC-анализ, а также метаанализы с применением рандомизационных и случайных эффектов.

Научная новизна диссертационного исследования аргументируется созданием и внедрением в клиническую кардиологическую практику модели высокой приверженности ЗОЖ и лечению среди лиц трудоспособного возраста преимущественно низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, основанной на использовании финансовых стимулов, предложенных руководством промышленного предприятия, системе терапевтического обучения, поведенческого и мотивационного консультирования, использования фиксированных комбинаций лекарственных средств. Работу отличает строгий контроль приверженности ЗОЖ с использованием одновременно трех непрямых методов у каждого обследуемого: ведение дневника самоконтроля приема препаратов с указанием клинико-лабораторных показателей (ежедневным контролем в покое АД, ЧСС, измерение веса, окружности талии, расчет длительности физической нагрузки в минутах, у некоторых больных – глюкоза капиллярной крови натошак утром с помощью глюкометра), модифицированный опросник Мориски-Грина, достижение целевых показателей АД и липидных параметров на фоне лечения. Приверженность ЗОЖ оценивали с помощью индекса приверженности (ИПЗОЖ), разработанного на основе рекомендаций ВОЗ и Европейского общества по профилактике ССЗ в первичном звене здравоохранения. Эффективность предложенной автором модели высокой приверженности ЗОЖ и лечению была доказана через год и в течение всего периода наблюдения по достижению целевых показателей ЗОЖ, АД и холестерина липопротеидов низкой плотности более чем у 85% обследуемых.

Инновационным результатом работы стало определение частоты сохранения резидуального риска развития неблагоприятного прогноза, ССЗ и поражения органов-мишеней у больных трудоспособного возраста без поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний при высокой приверженности ЗОЖ и лечению при достижении целевых показателей более чем у 85% обследуемых. Так у 9,6% пациентов в конце периода наблюдения были зарегистрированы смертельные исходы и/или госпитализации, связанные с ССЗ, у 16% – ассоциированные клинические состояния, структура которых представлена развитием ИБС (73,2%), инсультов или транзиторных ишемических атак (12,5%), фибрилляции/трепетания предсердий (8,9%), хронической сердечной недостаточности (8,9%), стенозирующего атеросклероза (7,1%). Поражение органов-мишеней, представленное гипертрофией левого желудочка, хронической болезнью почек и патологической артериальной жесткостью, регистрировалось с частотой от 12,8% до 29,2%.

Большую научную значимость придает работе тот факт, что автор отвечает на вопрос: почему при высокой приверженности ЗОЖ и лечению сохраняется резидуальный риск неблагоприятного прогноза, развития ССЗ и поражения органов-мишеней. Одним из важнейших предикторов сохранения резидуального риска автор выдвигает основную гипотезу генетической детерминированности, связанную с наличием у каждого четвертого-пятого пациента с неблагоприятным прогнозом или развитием ССЗ или поражением органов-мишеней патологического полиморфизма генов, таких как AGT в гетерозиготной форме, GNB3 и MTRR в форме патологической гомозиготы, PRARA $\alpha$  в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах. Кроме этого, диссертант определил и новые дополнительные факторы резидуального риска, такие перенесенная COVID 19-пневмония, тубулярная дисфункция почек, увеличение скорости пульсовой волны в аорте и каротидно-фemorальном сегменте, уровень миокардиального стресса, оцененного по концентрации N-терминального фрагмента мозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNP) в диапазоне нормальных значений.

**Оценка практической значимости.** Для эффективной первичной профилактики ССЗ, поражения органов-мишеней и улучшения прогноза автором рекомендовано у больных трудоспособного возраста, особенно низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, оценивать наличие и выраженность не только традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и определять наличие новых дополнительных нетрадиционных факторов, таких как наличие перенесенной COVID-19 пневмонии, патологической артериальной жесткости по показателю СПВ в аорте и индексу CAVI, нарушений тубулярной функции почек, оцененной по концентрации NGAL в крови, выраженности миокардиального стресса, оцененного по концентрации натрийуретических пептидов в крови более 75 пг/мл. Для оценки резидуального риска развития неблагоприятного прогноза, ССЗ и поражения органов-мишеней рекомендовано выполнение генетического скрининга с оценкой полиморфизмов генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPARA $\alpha$ . При выявлении патологических полиморфизмов генов, рекомендуется более интенсивно проводить коррекцию модифицируемых традиционных и новых дополнительных нетрадиционных факторов риска.

**Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати.** Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 441 работу, в том числе 44 отечественных и 397 – зарубежных авторов. Объем диссертации достаточный и составляет 322 страницы.

Материалы диссертации отражены в 25 печатных работах, в том числе 15 – в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для опубликования результатов по докторским диссертациям. Результаты

работы доложены на европейских и российских конгрессах, конференциях. Представленные статьи соответствуют теме диссертации.

В целом, работа оформлена в соответствии с существующими требованиями. Содержание автореферата в полной мере отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

В процессе изучения возник ряд дискуссионных вопросов.

Вопросы:

1. Чем Вы объясните выбор 6 конкретных генов, которые были изучены в Вашем диссертационном исследовании?
2. Как реализовывались механизмы развития ассоциированных клинических состояний при наличии перенесенной COVID-19 инфекции?
3. По Вашему мнению, в условиях высокой приверженности лечению какие механизмы лежат в основе развития хронической болезни почек при формировании патологической артериальной жесткости?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Чернявиной Анны Ивановны «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 содержится решение актуальной проблемы кардиологии – определены универсальные предикторы и потенциально устранимые новые факторы риска развития неблагоприятного прогноза, сердечно-сосудистых заболеваний, поражения органов мишеней у пациентов трудоспособного возраста преимущественного низкого и умеренного риска при создании и внедрении модели высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни, основанной на многокомпонентной поддержке и контроле эффективности. По объему



выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям 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 02.08.2106 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.

Заведующий кафедрой  
пропедевтики внутренних  
болезней педиатрического факультета  
Федерального государственного  
автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
член-корреспондент РАН,  
д.м.н., профессор

Григорий Павлович Арутюнов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

Телефон: +7 (495) 434-14-22.

Адрес электронной почты: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru).

Адрес сайта: <http://rsmu.ru>

