

## 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

Увеличение продолжительности жизни является приоритетом системы здравоохранения в Российской Федерации, а показатели динамики смертности являются индикатором состояния здоровья граждан. В структуре причин смертельных исходов сердечно-сосудистая смертность занимает первое место в развитых странах уже на протяжении десятилетий, в том числе среди лиц молодого и среднего возраста, достигая 30%. Исходя из этого, первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц трудоспособного возраста – основное стратегическое направление социальной политики любой страны. Снижение сердечно-сосудистой смертности – приоритетное направление здравоохранения в Российской Федерации.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у молодых людей и поддержание низкого риска в возрасте до 50 лет может предотвратить до 90% случаев сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Однако, недостаточная эффективность профилактических мер обусловлена низкой информированностью трудоспособного населения и низкой приверженностью к здоровому образу жизни и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. По данным ВОЗ, в 2017 году в мире более 23 миллионов смертей было обусловлено низкой приверженностью к здоровому образу жизни. Известно, что более 50% людей не выполняют рекомендаций врача по коррекции образа жизни и приему лекарственных препаратов.

Известно, что из одной из важнейших проблем профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является низкая приверженность к рекомендациям врачей по здоровому образу жизни и медикаментозному лечению, что ведет к снижению эффективности терапии, качества жизни пациентов, повышению затрат на лечение, увеличению риска развития осложнений и ухудшению прогноза.

Исходя из этого, создание и внедрение в практическую деятельность модели высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни, обеспечивающей достижение и сохранение в течение длительного времени целевых показателей здоровья, является актуальной стратегией для повышения эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Именно разработке такой модели посвящено диссертационное исследование А.И. Чернявиной.

Определение предикторов развития поражений органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний у людей трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска - еще одно актуальное направление диссертации А.И. Чернявиной. В работе определен остаточный сердечно-сосудистый риск при высокой приверженности к здоровому образу жизни и лечению, а также выявлены новые маркеры неблагоприятного прогноза, в частности, некоторые варианты генетического полиморфизма, и предложены дополнительные стратегические направления профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у трудоспособного населения.

**Цель диссертационного исследования** – 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 **актуальна и соответствует специальности 3.1.20. (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).

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

Высокую степень обоснованности научных положений обеспечивает четко сформулированная цель исследования, в соответствии с заявленной целью адекватно поставленные задачи, оптимальный дизайн исследования, достаточный объем собранного и проанализированного материала, выбор современных методов лабораторного и инструментального исследования обследованных, грамотная 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 соответствует цели и задачам исследования. Число обследованных достаточно, включает 842 людей трудоспособного возраста одной профессии, без профессиональных факторов риска. Согласно критериям включения и исключения, для дальнейшего наблюдения в проспективное исследование было включено 364 человека трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Для определения достаточности объема наблюдений автором выполнен предварительный расчет выборки для достижения заложенной мощности исследования. Согласно дизайну, было выполнено проспективное когортное клиническое исследование с наблюдением в среднем в течении 6 лет и с проведением

четырёх субанализов, в которых определены предикторы развития поражения органов мишеней – гипертрофии левого желудочка, хронической болезни почек, патологической артериальной жесткости, а также ассоциированных клинических состояний и неблагоприятного прогноза при длительном наблюдении. Использование для поиска предикторов неблагоприятных исходов дополнительных методов исследования, таких как определение цистатина С и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), основанной на этом показателе; липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов для оценки функции канальцев почек; N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, как показателя миокардиального стресса; индекса САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), отражающего истинную жесткость артерий; а также определение полиморфизма 6 генов, ответственных за развитие сердечно-сосудистой патологии, несомненно, придает большую научно-практическую значимость работе. Методы и приемы статистической обработки полученных результатов адекватны и выбраны грамотно. Для оценки предикторной и прогностической значимости использованы регрессионный и ROC-анализ, а также мета-анализ, выполненный методом случайных и рандомизационных эффектов. Исходя из вышесказанного, научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Автором была впервые создана и внедрена в реальную клиническую практику модель высокой приверженности здоровому образу жизни и лечению среди обследованных трудоспособного возраста без поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний в анамнезе. Предложенная модель многокомпонентной программы повышения приверженности к здоровому образу жизни и лечению включает финансовые стимулы на промышленном предприятии, терапевтическое обучение служащих предприятия, поведенческое и мотивированное консультирование. Исследование отличается корректная оценка приверженности лечению и

здоровому образу жизни через год и 6 лет проспективного наблюдения с использованием нескольких методов контроля, которые включали ведение дневников обследованными, применение опросников, оценка динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Автором продемонстрирована высокая эффективность предложенной модели по достижению целевых значений индикаторов лечения (целевой уровень АД) и показателей здорового образа жизни более чем у 85% обследованных через год наблюдения и сохранение этих показателей в течение длительного наблюдения (в среднем 6 лет).

В исследовании в условиях высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни автором проведена оценка множества факторов сердечно-сосудистого риска у обследованных трудоспособного возраста, были выявлены дополнительные факторы, такие, как хронический стресс на работе, определяемый с помощью опросника Ч. Спилбергера в адаптации А. Б. Леоновой и С. Б. Величковской, перенесенная COVID-пневмония, тубулярная дисфункция почек, увеличение скорости пульсовой волны в аорте, уровень миокардиального стресса, оцененный по концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в диапазоне нормальных значений.

Одним из инновационных выводов диссертационной работы является определение остаточного риска развития ассоциированных клинических состояний, достигающего 16%, и неблагоприятного прогноза, включающего смертельные исходы и достигающего 9,6%, в течение 6 лет наблюдения у обследованных трудоспособного возраста преимущественного низкого или умеренного сердечно-сосудистого риска при высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни с достижением целевых показателей у более чем у 85% обследованных. При этом автор доказывает, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятного прогноза у данной категории обследованных связан не только с известными факторами сердечно-сосудистого риска и коморбидной патологией, такими как курение в

настоящее время, развитие сахарного диабета 2 типа и поражение органов-мишеней (хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка). Риск кардиоваскулярной патологии в значительной степени обусловлен наличием определенного полиморфизма генов AGT, ApoE и PRARA $\alpha$  (патологические гомозиготы). В частности, автором установлено, что при наличии патологического полиморфизма гена AGT (генотип T/T) риск развития ассоциированных клинических состояний повышен более, чем в 14 раз, при наличии полиморфизма гена ApoE в гомозиготной форме (генотип C/C) – в 11 раз, а при наличии полиморфизма гена PRARA $\alpha$  в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – в 8 раз.

Результаты диссертационного исследования, направленные на определение предикторов развития поражения органов-мишеней у обследованных трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний, ремоделирования сердца, почек, артерий в анамнезе при высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни в реальной клинической практике, представляются также новыми. Эти данные доказывают, что при высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни, частота развития поражений органов-мишеней варьирует от 12,8% до 29,2%, а максимальную прогностическую значимость демонстрирует патологический полиморфизм генов, таких как AGT в гетерозиготной форме, GNB3 и MTRR в форме патологической гомозиготы, PRARA $\alpha$  в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах.

### **Оценка практической значимости**

Для проведения первичной профилактики и оценки факторов сердечно-сосудистого риска среди людей трудоспособного возраста с высокой приверженностью лечению и здоровому образу жизни автором предложено учитывать не только структуру традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и определять наличие дополнительных факторов, а именно, наличие перенесенной COVID-19 пневмонии, патологической артериальной жесткости, оцененной по индексу CAVI и скорости пульсовой

волны в аорте; нарушений тубулярной функции почек, оцененной по повышению уровню липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов и миокардиального стресса, оцененного по концентрации NT-proBNP более 75 пг/мл в крови.

Для людей трудоспособного возраста, в том числе низкого и умеренного кардиоваскулярного риска, рекомендуется 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 дополнительных нетрадиционных факторов риска. В качестве дополнительных методов обследования для выявления новых нетрадиционных факторов риска рекомендуется проведение объемной сфигмоплетизмографии с определением индекса CAVI и скорости пульсовой волны в аорте, а также определение уровня NGAL и концентрации NT-proBNP.

#### **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 источник, в том числе 44 отечественных и 397 работ зарубежных авторов. Объем диссертации, составляющий 322 страницы, достаточный. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 51 рисунком.

Диссертационную работу, выполненную Анной Ивановной Чернявиной, отличает тщательность выполнения, глубокий анализ литературных данных и результатов собственного исследования. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Материалы диссертации отражены в 25 печатных работах, в том числе в 15 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных экспертным

советом ВАК по медицине для опубликования результатов по диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Результаты работы доложены на российских и европейских конгрессах, конференциях.

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

В процессе изучения диссертационной работы возник ряд принципиальных замечаний и дискуссионных вопросов.

Замечания:

1. Автор диссертации использует термины «больные» или «пациенты» применительно к обследованным и наблюдаемым людям трудоспособного возраста с сердечно-сосудистыми факторами риска без ассоциированных клинических состояний и без сердечно-сосудистых заболеваний. Следует применять термин «обследованные» или «люди».
2. Не вполне корректно на рисунках 3.5, 3.6, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 отражена динамика изучаемых показателей. Наряду с абсолютными значениями показателей, приведена разница значений (до и после), что не корректно.
3. Не корректно озаглавлены некоторые таблицы, в частности, 3.1, которая называется «Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия АКС в начале исследования». Исходя из названия можно подумать, что ассоциированные клинические состояния у 64 больных были в начале исследования.

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают благоприятного впечатления от диссертации.

Вопросы:

1. В работе обследованы служащие трудоспособного возраста, мужчины и женщины. Существуют ли гендерные различия в

приверженности к здоровому образу жизни и лечению, а также есть ли различия в формировании ассоциированных клинических состояний? Каковы наиболее значимые факторы риска для мужчин и для женщин?

2. Оказывает ли влияние производственный стресс на формирование сердечно-сосудистой патологии в условиях приверженности здоровому образу жизни?
3. Почему исходно показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки, не отличались у обследованных с ассоциированными клиническими состояниями, возникшими при проспективном наблюдении, и у людей без таковых, а после длительной приверженности здоровому образу жизни среди неблагоприятных прогностических факторов были скорость распространения пульсовой волны и другие показатели, характеризующие сосудистую жесткость?

## **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 – определение клинко-генетических предикторов остаточного риска неблагоприятного прогноза, ассоциированных клинических состояний, развития поражения органов мишеней у пациентов трудоспособного возраста при внедрении созданной автором модели высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни в первичной профилактике.

По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация 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, от 26.10.2023 г. №1786), 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.

д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской  
с курсом эндокринологии, кардиологии  
с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Елена Ивановна Баранова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Телефон: 8 (812) 338-78-95.

Адрес сайта: <https://www.1spbgmu.ru>

Адрес электронной почты: [info@1spbgmu.ru](mailto:info@1spbgmu.ru)



Подпись руки заверяю: *Баранова Е.И.*  
специалист по кадрам  
М.А. Пищелёва  
30" 11 11 2023.