

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Гапон Людмилы Ивановны на диссертационную работу 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 диссертационной работы

В последние годы высокая смертность от сердечно-сосудистой патологии становится не только медицинской, но и социальной проблемой. Эксперты Российского кардиологического общества неоднократно подчеркивают, что высокие технологии, несомненно влияющие на структуру смертности, не могут оказать существенного влияния на этот показатель на уровне популяции. Поэтому особое внимание уделяется риск-стратегии: анализу традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как артериальная гипертензия, курение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание, чрезмерное потребление соли, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела и ожирение, психосоциальные факторы, и поискам механизмов, позволяющим изменить образ жизни пациентов и способствующим коррекции основных факторов риска.

В РФ много делается для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличения продолжительности жизни, проводится диспансеризация наиболее значимых нозологий, в арсенале врача имеются эффективные препараты основных групп. Можно отметить некоторые достижения: увеличен охват диспансерным наблюдением пациентов с различными формами ИБС, нарушениями ритма, тяжелой и рефрактерной артериальной гипертензией, разработана государственная программа борьбы с курением. В то же время можно отметить низкую эффективность лечения артериальной гипертензии и статинотерапии (только 23% пациентов достигают целевого АД, около 8% пациентов высокого риска достигают целевых показателей липидного профиля). И здесь на первый план выходит не только инертность врача, но и низкая приверженность пациентов к лечению.

Особую проблему в реальной клинической практике представляет низкая приверженность здоровому образу жизни, распространенность которой в развитых странах составляет 50%, а в развивающихся – еще выше.

Примером высокой приверженности лечению могут быть рандомизированные клинические исследования (РКИ), выполненные в рамках первичной профилактики, и

демонстрирующие снижение риска развития неблагоприятных событий, и, в ряде случаев, фатальных исходов. Но РКИ имеют значительные ограничения, связанные с критериями отбора больных и использованием конкретных лечебных воздействий без возможности выбора. Кроме этого, РКИ показывают, что среди пациентов, имеющих скорректированные факторы сердечно-сосудистого риска и достигнутые целевые значения показателей эффективности лечения, определяется остаточный риск, который связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов. В связи с этим проблема выявления факторов сердечно-сосудистого риска, несмотря на изученность, продолжает оставаться весьма актуальной, и требует поиска новых дополнительных предикторов неблагоприятных событий, а также разработки мер по их профилактике.

Среди дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска особенно актуальным представляется изучение генетических маркеров. Известно, что патологические полиморфизмы определенных генов, кодирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, ответственны не только за развитие поражения органов мишеней и самих ССЗ, но и взаимосвязаны с неблагоприятным прогнозом. Результаты, проведенных в этом аспекте исследований, носят противоречивый характер, данные о генетической детерминированности среди пациентов с высокой приверженностью лечению практически отсутствуют.

Имеются единичные исследования о влиянии приверженности к лечению на эффективность терапии, состоянии органов-мишеней и развитии осложнений у больных АГ и ИБС. Между тем коррекции компонентов образа жизни уделяется недостаточное внимание. Известно, что воздействие только на один фактор сердечно-сосудистого риска оказывает недостаточный эффект на прогноз, важно комплексное воздействие на основные факторы риска. По данным литературы приверженность к лечению выше у женщин, у пациентов с высшим образованием без вредных привычек, состоящих в браке. Повышают приверженность к лечению применение фиксированных комбинаций. И если на приверженность к лечению мы все же стараемся воздействовать, то выполнение пациентами рекомендаций по здоровому образу жизни представляется трудновыполнимой задачей.

Следовательно, поставленная 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 ССЗ при длительном наблюдении, является актуальной и соответствующей специальности 3.1.20. Кардиология (п.5, п.10, п.11, п.13, п.15 из Паспорта специальности).

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

Диссертационная работа Чернявиной А.И. представляет собой клиническое наблюдательное проспективное когортное исследование, выполненное на высоком методическом уровне по четко спланированному протоколу с определением 4 субанализов по определению предикторов развития ассоциированных клинических состояний, ГЛЖ, ХБП и субклинического поражения артерий и оценке неблагоприятного прогноза. Длительность наблюдения составила в среднем 6 лет. Достоверность результатов обусловлена обследованием достаточного количества больных (842 пациента трудоспособного возраста, работающих в аппарате управления промышленного предприятия с одинаковыми условиями труда без наличия профессиональных вредностей), использованием корректных методов статистической обработки и непосредственным участием автора в сборе первичного материала, интерпретации результатов обследований, анализе и статистической обработке полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами собственных данных. Практические рекомендации являются результатом накопленного опыта и закономерно следуют из сделанных автором выводов.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 25 научных работ, в том числе – 16 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus, 9 – в зарубежных изданиях. Результаты исследования были неоднократно представлены на конгрессах Европейского общества атеросклероза, Европейских конгрессах кардиологов и Европейских конгрессах по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике.

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

Впервые создана модель высокой приверженности не определенному виду терапии, или определенному фактору риска, а персонифицированному лечению, которое сочетает медикаментозную терапию с использованием фиксированных

комбинации препаратов с однократным приемом в день и рекомендации здорового образа жизни для каждого конкретного больного в условиях реальной клинической практики. Впервые в модель включены имеющиеся финансовые стимулы в условиях промышленного предприятия, такие как опасения снижения стабильно высокой заработной платы и/или увольнений при несоблюдении рекомендаций и недостижении целевых показателей. Модель апробирована у лиц трудоспособного возраста без поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, проспективное наблюдение через 1 год показало высокую эффективность предложенных мероприятий, количество пациентов с высокой приверженностью лечению составило 86%, с высокой приверженностью здоровому образу жизни 89%.

Несомненным достоинством диссертации является не только анализ традиционных факторов риска, но и нетрадиционных факторов, таких как перенесенная COVID-19 пневмония, показатели истинной артериальной жесткости, которые в отличие от скорости пульсовой волны, не зависят от уровня АД, концентрация нового маркера - липокалина, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, который отражает нарушения тубулоинтерстициальной функции почек, концентрация мочевой кислоты и наличие миокардиального стресса, оцененного по повышению уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в пределах референсных значений.

Выводы диссертационной работы и практические рекомендации опираются на полученную автором в представленном исследовании доказательную базу, обоснованы результатами и по многим направлениям имеют приоритетный характер.

Инновационным выводом диссертационного исследования стало утверждение о том, что одной из основных причин сохранения резидуального риска поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза при высокой приверженности ЗОЖ и лечению явилась генетическая детерминированность, представленная патологическим полиморфизмом генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE и PPAR α у каждого четвертого больного, в то время как у лиц с успешной первичной профилактикой ССЗ патологический полиморфизм генов встречался в 2 раза реже.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором доказана целесообразность индивидуального подхода к проведению первичной профилактики ССЗ у пациентов трудоспособного возраста, показаны наиболее эффективные методы ее повышения и сохранения.

Была продемонстрирована эффективность модели высокой приверженности лечению и ЗОЖ через год и при длительном наблюдении, основанная на материальных стимулах на рабочем месте, терапевтическом обучении, поведенческом консультировании и применении фиксированных лекарственных препаратов с однократным приемом в день.

Автором доказано, что несмотря на достижение высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ сохраняется остаточный риск, характеризующийся развитием поражения органов мишеней, ассоциированных клинических состояний и неблагоприятным прогнозом.

В связи с этим предложен расширенный объем скрининговых лабораторных и инструментальных исследований для выявления традиционных и нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска, для ранней диагностики поражения органов-мишеней, которые, в свою очередь, оказывают негативное влияние на риск развития ассоциированных клинических состояний и неблагоприятного прогноза.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в практику клинических подразделений лечебных учреждений Пермского края и в учебный процесс на кафедрах терапевтического профиля Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Целесообразно внедрить в практическое здравоохранение определение не только традиционных, но и нетрадиционных факторов риска.

Полученные выводы, практические рекомендации и новые знания рекомендуется применять в отделениях профилактики, клинико-диагностических и научно-исследовательских медицинских центрах, медицинских ВУЗах, при подготовке специалистов по специальностям «кардиология» и «терапия».

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация Чернявиной Анны Ивановны представляет собой рукопись объемом 322 страницы текста. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, шесть глав, включающих обзор литературы,

материалы и методы, три главы, посвященные анализу полученных результатов, одна - их обсуждению, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 441 источником, из них 397 – иностранная литература, 44 – российские авторы. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 51 рисунками.

В целом, работа оформлена в соответствии с существующими требованиями. Автореферат полностью соответствует содержанию работы. Принципиальных замечаний по выполненной научной работе нет.

В ходе работы с диссертацией возникли вопросы к диссертанту дискуссионного характера:

1. Для повышения приверженности пациентов к лечению кроме традиционных вмешательств использовали финансовые рычаги. Как Вы оформляли это юридически? Можно ли это распространить на другие предприятия с разной формой собственности?

2. Вы показали, что у пациентов трудоспособного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней через год и в конце исследования была достигнута высокая приверженность лечению и здорового образа жизни за счет финансового мотивирования. Для этого использовали только боязнь снижения стабильно высокой заработной платы или лишения премий, или были разработаны методы финансового стимулирования?

3. Кто проводил мотивационное и поведенческое консультирование для повышения приверженности у Ваших пациентов?

4. Вы провели 4 субанализа для определения предикторов развития ассоциированных клинических состояний, ГЛЖ, ХБП и субклинического поражения артерий. В случае диагностики ассоциированных клинических состояний, ГЛЖ, ХБП и субклинического поражения артерий проводилась ли коррекция медикаментозной терапии?

5. Существует ли связь между результатами генетического скрининга и приверженностью к лечению? Влияет ли на приверженность выявление патологического полиморфизма генов?

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 – показано, что создание и внедрение эффективной модели высокой приверженности лечению у лиц

трудоспособного возраста при длительном наблюдении, основанной на многокомпонентной поддержке, обеспечивает профилактику поражения органов мишеней и неблагоприятного прогноза более чем у 70% больных. По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакции, утвержденной Постановлением Правительства России от 26 октября 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 (медицинские науки).

В соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России 3662 от 01.07.2015 года, согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета.

Официальный оппонент:



Гапон Людмила Ивановна,
доктор медицинских наук (3.1.18. Внутренние болезни),
профессор (3.1.20. Кардиология), заслуженный деятель
науки Российской Федерации, заведующий научным
отделом клинической кардиологии Тюменского
кардиологического научного центра – филиала
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской
академии наук»
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111
Телефон: +7 (3452) 68-76-73
E-mail: gapon@infarkta.net
Факс: +7 (3452) 20-53-49
Сайт: <http://www.infarkta.net>

Подпись доктора медицинских наук, профессора Гапон Л.И. заверяю.
Ученый секретарь Тюменского кардиологического
научного центра – филиала Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук



07.11.2024



Мартьянова Е.А.