

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующего кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Кисляк Оксаны Андреевны на диссертацию Поляковой Ольги Александровны на тему «Значимость определения при периодических осмотрах уровня С-реактивного протеина как маркера сердечно-сосудистого риска», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают возможности раннего выявления как сердечно-сосудистых заболеваний, так и факторов риска (ФР) их развития. Несмотря на то, что сердечно-сосудистые заболевания до сих пор являются самой частой причиной смерти в индустриально развитых странах, во многих случаях наблюдается положительная динамика по снижению доли смертей от ССЗ в структуре общей смертности. Это связано не только с широким внедрением высокотехнологичных методик лечения коронарной болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний, но и с совершенствованием методов первичной и вторичной профилактики ССЗ с использованием немедикаментозных и медикаментозных методик. При этом все рекомендации обращают наше внимание на категорию риска, к которой относиться пациент, что особенно важно в первичной профилактике и у пациентов на ранних стадиях заболевания в процессе сердечно-сосудистого континуума. Поэтому, на сегодняшний день, проблема раннего выявления факторов риска развития ССЗ, что является чрезвычайно сложной задачей и, зачастую, сводится к возможности выявления ФР ССЗ и биомаркеров у «здоровых лиц», которые не обращаются в медицинские учреждения, и у которых такая оценка СС риска возможна лишь при проведении профилактических осмотров. Постоянно обновляющийся список ФР, а также углубленное изучение патогенетических механизмов развития сердечно-

сосудистой патологии диктуют необходимость поиска «унифицированных» биомаркеров сердечно-сосудистого риска, позволяющих улучшить существующую систему оценки риска.

Диссертационная работа Поляковой О.А. посвящена именно такой проблеме: изучению значимости определения С-реактивного белка (СРБ) как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста, проходящих периодический медицинский осмотр (ПМО), что делает ее безусловно актуальной. Выбор данной темы диссертационного исследования связан с активным изучением роли хронического системного воспаления в развитии сердечно-сосудистой патологии, а выбор автором для детального анализа такого маркера воспаления, как СРБ, является аргументированным и понятным. Поскольку, СРБ, определяемый высокочувствительными методами (высокочувствительный СРБ – вч-СРБ) - один из немногих маркеров воспаления, имеющий явные экономические и «лабораторные» преимущества, а также обширную доказательную базу по различным нозологиям и направлениям профилактической помощи.

Таким образом, диссертационная работа Поляковой Ольги Александровны является актуальной и имеющей значительные практические перспективы.

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

Автором на защиту выносятся два очень важных положения. Доказано, что уровни высокочувствительного С-реактивного белка стабильны и воспроизводимы в динамике у лиц молодого и среднего возраста 30-55 лет, а их повышение ≥ 2 мг/л имеет высокую частоту встречаемости среди данной категории лиц и ассоциировано с традиционными факторами риска (преимущественно с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением). Также выявлено, что совместное использование шкалы относительной категории риска по уровню высокочувствительного С-реактивного белка в сочетании с известными шкалами определения риска в

рамках периодического медицинского осмотра позволяет более эффективно выявлять лиц, относящихся к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Эти положения обоснованы, что отражено в корректных и логичных выводах, а также практических рекомендациях, которые направлены на достижение поставленной цели исследования – повышение эффективности раннего выявления факторов риска ССЗ у лиц молодого и среднего возраста, проходящих ПМО.

Результаты исследования обсуждены на авторитетных российских научных мероприятиях, включая XV национальный конгресс терапевтов с международным участием (г. Москва, 2020 г.), ежегодные конференции молодых ученых РМАНПО «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (г. Москва, 2019, 2020, 2021 гг.). Полученные автором результаты внедрены в клиническую практику профпатологического отделения клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва» и используются в учебных программах кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

По теме диссертации Поляковой О.А. опубликовано 10 печатных работ, из них 3 – в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации для опубликования материалов научных исследований.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Комплексный подход к исследованию, современный и высокий методический уровень диссертационной работы Поляковой О.А., выверенная статистическая обработка данных позволяют с уверенностью говорить о достоверности полученных результатов. Высказанные автором оценки, гипотезы, выводы и практические рекомендации убедительно обоснованы, подтверждаются количественными характеристиками и адекватными статистическими методами с использованием

соответствующего программного обеспечения. Достоверность результатов обеспечена достаточным количеством пациентов в выборке (427 и 169 человек), необходимой длительностью периода наблюдения (12 месяцев), применением современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором проведена комплексная оценка возможностей применения при ПМО вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска и диагностического критерия, способствующего лучшему выявлению пациентов высокого риска, в группе лиц трудоспособного возраста. Изучение данного показателя в динамике также является проявлением нового подхода к оценке значимости этого маркера, так как в результате автор сумел выявить не только стабильность и воспроизводимость уровней вч-СРБ (медианных и повышенных), но и их взаимосвязь с факторами риска ССЗ (например, у лиц с исходным вч-СРБ ≥ 2 мг/л артериальная гипертензия (АГ) развивалась на 17,7% чаще по сравнению с лицами, имеющими исходно вч-СРБ < 2 мг/л ($p=0,02$)).

Кроме того, на примере организованного коллектива работников газовой промышленности, автором впервые продемонстрировано влияние не только пола, возраста и ожирения, но и профессии на уровень вч-СРБ и выявлены закономерности взаимосвязи между уровнем вч-СРБ и АГ у лиц административного и производственного звена (соответственно: ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2-5,4; $p=0,01$ и ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04-1,73; $p=0,02$).

Новизна исследования связана также с проведенной автором оценкой встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*, которые по данным зарубежной литературы могут способствовать наличию у пациента «повышенного» воспалительного фона, и установлением их связи с уровнем вч-СРБ и другими факторами риска ССЗ, что характеризуют работу, как исследование, основанное на принципах персонализированной медицины.

Несомненна и практическая ценность работы, так как автором сформулированы конкретные и обоснованные практические рекомендации, в частности, такая: при проведении ПМО врачу-терапевту целесообразно назначать определение вч-СРБ всем лицам молодого и среднего возраста без хронических воспалительных заболеваний и предшествующих сердечно-сосудистых событий, при этом следует обращать внимание на повышение уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л, и его сочетания с АГ, абдоминальным ожирением и профессией работника, в особенности, связанной с административной работой.

Полякова О.Ю. провела продуманное, выполненное на высоком методическом уровне исследование, в котором она изучила возможность использования вч-СРБ, для улучшения качества оценки СС риска у пациентов молодого и среднего возраста. Такой подход и полученные автором результаты имеют безусловную значимость для науки и практики, что и делает данное диссертационное исследование ценным вкладом в изучение сердечно-сосудистых заболеваний.

Оценка содержания диссертации

Работа Поляковой О.А. написана в классическом стиле, изложена на 166 страницах, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Методы исследования и характеристика обследованных пациентов», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов»), выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложения. Диссертация хорошо иллюстрирована, содержит 53 таблицы и 7 рисунков. Указатель литературы содержит 271 наименование, из них 50 отечественных публикаций и 221 зарубежная работа.

Во *введении* диссертации четко отражена актуальность темы проведенного исследования, на основании которой сформированы цель и пять задач, одна из которых посвящена достаточно новому и пока мало

изученному направлению в первичной профилактике – генотипированию, все больше используемому в такой области, как персонализированная медицина.

В обзоре литературы, построенном в соответствии с хронологическим порядком изучения СРБ и роли хронического системного воспаления в структуре ССЗ, всесторонне освещены современные взгляды на использование вЧ-СРБ в первичной и вторичной кардиопрофилактике.

Автор лично изучил отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации и провел анализ этих работ. В главе подробно представлены современные достижения по изучению влияния на выраженность воспалительного процесса, биомаркеров и, конкретно, вЧ-СРБ. Одна из подглав посвящена оценке связи генетических факторов с воспалением и сердечно-сосудистым риском.

Автор уделяет пристальное внимание описанию современных представлений о структуре, функции СРБ, и его роли как биомаркера. Автор отмечает, что несмотря на имеющиеся публикации, на сегодняшний день отсутствует понимание клинической значимости вЧ-СРБ при обследовании пациентов трудоспособного возраста, что безусловно, подчеркивает актуальность диссертационного исследования.

В главе «Методы исследования и характеристика обследованных пациентов» содержится достаточно полная характеристика обследованных больных, описаны использованные автором современные высокоинформативные методы исследования и принципы распределения больных по группам, что свидетельствует о полном понимании автором цели исследования и стремлении наиболее грамотно решить поставленные задачи. Автор самостоятельно сформировал дизайн исследования, определил методологический подход к решению поставленных задач и необходимые для этого инструменты. Описаны критерии включения, невключения и исключения, использованные методики. При этом характеристика пациентов, обследованных на первом и втором этапе исследования (включая сравнение), представлена подробно с указанием всех исходно оцениваемых показателей.

Методы исследования, примененные в диссертации, современны и разнообразны, включают исчерпывающие общеклинические методы, высокочувствительный метод иммунотурбодиметрии с усилением на латексе для анализа сыворотки крови на вч-СРБ, генотипирование на полиморфизмы гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) и другие.

Основу исследования составили лица в возрасте 30-55 лет без острых и хронических воспалительных заболеваний, и сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Учитывая объем обследованных пациентов, такие возрастные ограничения представляются разумным решением для полноценного проведения диссертационной работы.

Статистическая обработка данных произведена автором на высоком, профессиональном уровне, что обеспечивает достоверность полученных выводов и результатов.

Глава «Результаты исследования» написана в полном соответствии с поставленной целью и задачами. содержит подробное, поэтапное описание полученных при выполнении научной работы данных, полностью соответствует дизайну исследования. Основой работы явилась оценка вч-СРБ, определяемого высокочувствительным методом иммунотурбодиметрии с усилением на латексе с нижним пределом обнаружения в 0,10 мг/л. Представлено распределение исходных уровней вч-СРБ и частота их повышения у лиц, проходящих ПМО, дан подробный анализ взаимосвязи между уровнем вч-СРБ и клиническими характеристиками пациентов, обследованных исходно и в динамике, оценено влияние профессии и генетических факторов на уровень вч-СРБ. Автор лично принимал участие в ПМО, проводил клинический осмотр пациентов, их отбор в исследование, присутствовал при проведении УЗИ общих сонных артерий (ОСА) и пробы с реактивной гиперемией (РГ) на плечевой артерии. В ходе исследования автор аргументированно делает заключение в каждой из подглав.

Важным аспектом работы, отраженным в данной главе, является и то, что автором продемонстрированы довольно интересные закономерности взаимосвязи уровня вч-СРБ с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как ожирение и АГ. С одной стороны, в подгруппе лиц без ожирения уровень вч-СРБ был статистически значимо ($p=0,002$) выше у тех, у кого был верифицирован диагноз АГ, аналогично, и с частотой встречаемости повышенных значений вч-СРБ (24,4% против 12,3%, $p=0,02$), с другой – среди пациентов с ожирением и нормальным уровнем вч-СРБ диагноз АГ имел место у 59,5%, а среди пациентов с ожирением и повышенным уровнем вч-СРБ – у 73,7% (различия между подгруппами статистически значимы, $p=0,04$). Эти результаты, наглядно демонстрируют сложность и многогранность хронического воспалительного ответа в патогенезе сосудистой патологии и метаболических нарушений.

Достоинством работы следует считать комплексный анализ полученных результатов, как на первом, так и на втором этапе исследования. Проведено сравнение стратификации категорий риска по шкалам относительного риска (ESC, 2016), SCORE и относительной категории риска по уровню вч-СРБ. Автор доказал, что вч-СРБ может быть использован как маркер сердечно-сосудистого риска при периодических осмотрах, и что добавление шкалы категорий относительного риска по уровню вч-СРБ к традиционным шкалам оценки риска помогает лучше выявлять пациентов с высоким риском развития ССЗ. Глава хорошо иллюстрирована таблицами и рисунками, что улучшает восприятие информации.

Следующая глава посвящена *обсуждению полученных результатов*, она является логичным завершением диссертации. В ней автор сопоставляет собственные данные с данными отечественных и зарубежных исследователей. Данный раздел свидетельствует о том, что автор детально изучил данную проблему и провел анализ схожих и противоположных результатов.

Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично, вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, соответствуют цели и задачам исследования.

В целом диссертация производит положительное впечатление. Изложение обладает целостностью и завершенностью. Работа написана хорошим литературным языком. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков.

Принципиальных критических замечаний к работе нет. Вызывает некоторое сожаление, что автору не удалось сопоставить уровни вч-СРБ с таким общепризнанным в настоящее время маркером раннего СС риска, как жесткость сосудистой стенки в вариантах определения скорости пульсовой волны, индекса аугментации, ЦАД или САVI, так как именно этот показатель «раннего сосудистого старения», а не ТИМ ОСА и реакция гиперемии, является наиболее ценным прогностическим признаком. Интерес исследователя к этой проблеме позволяет надеяться на то, что автором будет продолжено исследование ранних проявлений ССЗ, и она использует возможности оценки жесткости сосудистой стенки у молодых пациентов с высоким вч-СРБ в будущих работах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат составлен по общепринятой форме, полностью отражает основные положения работы, соответствует содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации, оформлен в соответствии с требованиями «Положения о порядке присуждения ученой степени» ВАК Министерства науки и высшего образования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Поляковой Ольги Александровны на тему «Значимость определения при периодических

осмотрах уровня С-реактивного протеина как маркера сердечно-сосудистого риска» является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – повышение эффективности раннего выявления маркеров риска ССЗ и определения групп риска сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого и среднего возраста, проходящих ПМО, что имеет существенное значение для современной профилактической медицины.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Поляковой Ольги Александровны полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор Полякова Ольга Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

Оппонент

доктор медицинских наук (3.1.18. – Внутренние болезни;
3.1.20. – Кардиология), профессор,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, заведующий кафедрой
факультетской терапии лечебного факультета

Кисляк О.А.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кисляк Оксаны Андреевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент

« 28 »

демина

2021 года

Демина О.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Тел.: 8(495) 434-03-29. E-mail: rsmu@rsmu.ru