

ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессора кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Приваловой Елены Витальевны 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

Актуальность изучения маркеров сердечно-сосудистого риска в группе лиц трудоспособного возраста обусловлена увеличением частоты встречаемости как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и сердечно-сосудистых событий в данной возрастной группе. При этом существуют определенные сложности диагностики причины и первых признаков ССЗ, так как не все происходящие сердечно-сосудистые события у лиц молодого и среднего возраста можно объяснить традиционными факторами. Поэтому поиск маркеров, обладающих предиктивной значимостью и способных дополнять существующие методы оценки риска, представляется обоснованным и актуальным. Кроме того, согласно ведомственной целевой программе «Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины», утвержденной приказом Минздрава России от 01.02.2019 г. N 42 (ред. от 24.08.2020), и концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины, утвержденной приказом Минздрава России от 24.04.2018 г. N 186, поиск эффективных диагностических инструментов (биомаркеры, генетические предикторы), направленных на раннее выявление факторов риска развития ССЗ, является одной из приоритетных задач первичной кардиопрофилактики, что, безусловно, демонстрирует актуальность и своевременность диссертационной работы Поляковой О.А.

С развитием науки и изучением роли хронического системного воспаления в структуре ССЗ появились убедительные доказательства того, что воспалительный процесс лежит в основе атеросклероза, раннего сосудистого старения и метаболических нарушений. Поэтому маркеры, определяемые ранее только выраженность воспалительного ответа, стали предметом научного интереса, в особенности в рамках первичной профилактики ССЗ.

Автором диссертационного исследования за основу идентификации воспалительного процесса был взят уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). В связи с обширной доказательной базой, сформированной на основании зарубежных исследований, включающих преимущественно лиц старше 55 лет, о прогностической ценности вч-СРБ как фактора риска, данный выбор является оправданным. Однако, действительно, как подмечает автор, многие аспекты использования вч-СРБ в рамках первичной кардиопрофилактики, в особенности в группе лиц трудоспособного возраста (моложе 55 лет), не определены, поэтому проблема клинической значимости и интерпретации результатов такого обследования до сих пор остается не решенной как во всем мире, так и в нашей стране. Также, учитывая перспективы противовоспалительной терапии, эффективность которой определяется уровнем вч-СРБ (например, в исследовании CANTOS, JUPITER), необходимо понимать критерии выделения групп лиц, нуждающихся в дообследовании и возможном медикаментозном лечении, определяя тем самым не только научную новизну диссертационной работы Поляковой О.А., но и ее фундаментальность.

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

В диссертации четко поставлена цель и сформулированы задачи исследования, направленные на оценку значимости определения вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста, проходящих периодический медицинский осмотр (ПМО). Для решения

поставленных задач в работе использованы современные информативные методы исследования (метод иммунотурбодиметрии с усилением на латексе для определения уровня вч-СРБ, метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для генотипирования на полиморфизмы гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*), ультразвуковое исследование состояния сосудистого русла, электрокардиография, спирометрия, рентгенография органов грудной полости). Полученные данные были обработаны адекватными статистическими методами, реализованными в программе «STATISTICA 10.0».

Достаточный объем выборки и всесторонний анализ позволил сделать аргументированные и обоснованные выводы, составить практические рекомендации диссертационной работы. Автором корректно обоснованы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Представленные таблицы и рисунки логично дополняют текст диссертационного исследования.

Материалы диссертации неоднократно представлялись на всероссийских, в том числе с международным участием, конференциях и конгрессах, внедрены в практику работы профпатологического отделения клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва». Основные положения научной работы включены в учебный план циклов для подготовки ординаторов кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования не вызывает сомнений, так как впервые на выборке, включающей лиц в возрасте 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и предшествующих сердечно-сосудистых событий и всесторонне учитывающей факторы влияния

на уровень вч-СРБ, доказана стабильность и воспроизводимость медианного и повышенного (≥ 2 мг/л) уровней вч-СРБ, установлена взаимосвязь между вч-СРБ, традиционными факторами риска (по данным многофакторного регрессионного анализа повышение вч-СРБ ≥ 2 мг/л было статистически значимо ассоциировано с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией) и риском развития артериальной гипертензии (у лиц, имеющих исходно вч-СРБ ≥ 2 мг/л, артериальная гипертензия развивалась через 12 месяцев наблюдения статистически значимо ($p=0,02$) выше на 17,7%, чем среди лиц с исходным уровнем вч-СРБ < 2 мг/л), что позволяет использовать вч-СРБ в качестве маркера сердечно-сосудистого риска при ПМО. Также, впервые на примере организованного коллектива работников газовой промышленности показано влияние профессии на уровень вч-СРБ и установлено, что у работников административного звена уровень вч-СРБ взаимосвязан с риском развития артериальной гипертензии в 2 раза сильнее, чем у работников производственного звена (отношение шансов (ОШ) 2,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-5,4; $p=0,01$ против ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04-1,73; $p=0,02$). Автором показано, что использование при ПМО традиционных шкал оценки риска совместно со шкалой относительной категории риска по уровню вч-СРБ позволяет эффективнее выявлять пациентов высокого риска ССЗ; впервые изучена встречаемость и связь генетических факторов (полиморфизмы *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*) с сердечно-сосудистым риском и уровнем вч-СРБ.

Количество пациентов в исследовании было достаточным для получения достоверных результатов (427 пациентов, отобранных на первом этапе исследования, и 169 пациентов, обследованных в динамике), а их описание логично и последовательно. Для анализа полученных данных был применен современный пакет статистических программ, что определило достоверность полученных результатов.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 – в печатных изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена по общепринятому плану в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК), написана корректно, хорошо иллюстрирована. Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и характеристики обследованных пациентов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы, включающего 271 наименование (50 русскоязычных, 221 англоязычных) и приложения. Текст проиллюстрирован 53 таблицами и 7 рисунками.

Актуальность проводимого исследования доступно показана во введении, на ее основании четко сформулирована цель. Задачи исследования соответствуют цели и направлены на ее реализацию.

Обзор литературы в полной мере освещает изучаемую проблему, хорошо структурирован, изложение текста последовательное, логичное. В обзоре освещены основные достижения современной медицины в области изучения роли воспаления в структуре ССЗ, С-реактивного белка (СРБ) и его структуры, функции и позиции в клинических исследованиях первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Во второй главе автор описывается дизайн исследования, дает исчерпывающую характеристику обследованных лиц, применявшихся методов обследования и статистической обработки данных.

Главы результатов исследования и их обсуждения содержат подробную информацию об этапах проводимого исследования, достаточно иллюстрированы таблицами и рисунками, что улучшает восприятие текста и значений результатов. Выводы и практические рекомендации, сделанные по результатам диссертационной работы, отражают решение поставленных цели и задач.

В целом диссертация написана хорошим литературным языком.

Замечания по выполненной работе не носят принципиального характера.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат содержит все структурные элементы диссертации в соответствии с требованиями руководящих документов, отвечает содержанию, идеям и выводам, сформулированным в диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Поляковой Ольги Александровны на тему «Значимость определения при периодических осмотрах уровня С-реактивного протеина как маркера сердечно-сосудистого риска», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Кириченко Андрея Аполлоновича и доктора медицинских наук, профессора Остроумовой Ольги Дмитриевны, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная задача - повышение эффективности раннего выявления факторов риска ССЗ у лиц молодого и среднего возраста, проходящих ПМО.

Диссертационная работа Поляковой Ольги Александровны полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в

действующей редакции), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки).

Оппонент

доктор медицинских наук
(3.1.20. – Кардиология), доцент,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет),
профессор кафедры госпитальной
терапии № 1 Института клинической
медицины им. Н.В. Склифосовского

Привалова Е.В.

Подпись доктора медицинских наук, доцента Приваловой Елены Витальевны
заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.

« 17 » января 2022 года

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Тел.: 8 (499) 248-05-53. E-mail: rektorat@sechenov.ru