

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России
101990, Москва, Петроверигский пер., 10 стр. 3
тел: 8(495) 623-86-36, факс: (495) 621-01-22

11.01.2024 № 21/01-07

на № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
академик РАН, д.м.н., профессор
Драпкина Оксана Михайловна



« 11 » _____ 2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы Тюриной Александры Вячеславовны на тему «Влияние атерогенных липопротеидов на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

**Актуальность темы диссертации и её связь с соответствующими
отраслями науки и практической деятельности**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертельных исходов во всем мире и в России. Настораживающей является тенденция к увеличению смертности от сердечно-сосудистых причин среди молодых пациентов, подтвержденная рядом крупных исследований. Подавляющее большинство опубликованных работ, посвящённых развитию ранней ишемической болезни сердца (ИБС), сосредоточено на дебюте данного заболевания. В то же время

у молодых пациентов исходы ИБС при длительном наблюдении изучены недостаточно. Известно, что концентрация липопротеида(а) (Лп(а)) ≥ 30 мг/дл повышает риск атеросклеротических ССЗ и повторных сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, несмотря на современные методы лечения. Недостаточно исследований по изучению распространённости гиперлипопротеидемии(а) среди пациентов с ранним дебютом ИБС. Дальнейшего исследования требует проблема влияния фенотипа апобелка(а), показателей клеточного и гуморального иммунитета на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Это особенно важно в контексте диагностики и прогнозирования атеросклеротических ССЗ, идентификации пациентов с повышенным риском их развития с целью реализации мер по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, проблема ИБС у молодых пациентов представляет собой значительную угрозу для общественного здоровья. Дальнейшие исследования в этой области крайне актуальны и необходимы для лучшего понимания причин развития ранней ИБС, своевременного начала профилактических мероприятий и эффективного лечения данного заболевания.

Новизна исследования и полученных результатов

В представленной работе впервые продемонстрирована независимая связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) с более ранним развитием инфаркта миокарда у больных с ранней манифестацией ИБС. Новыми являются данные о том, что повышенный уровень Лп(а) приводит к дебюту ИБС на 7 лет раньше, чем у пациентов, сопоставимых по основным факторам риска, но с уровнем Лп(а) < 30 мг/дл. Кроме того, было установлено, что лимфоцитарно-моноцитарный индекс менее 4,18 и содержание моноцитов крови более $0,54 \times 10^9$ /л на фоне повышенной концентрации Лп(а) ассоциируется с существенным увеличением вероятности тяжёлого течения ИБС, прогрессированием коронарного и каротидного атеросклероза, развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Тюриной А.В. представляет интерес как с научной, так и с практической точек зрения.

В проведённой работе продемонстрировано, что концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл является предиктором ранней ИБС независимо от классических факторов риска. Установлено, что низкомолекулярный фенотип апобелка(а) есть фактор риска развития инфаркта миокарда после дебюта ИБС вне зависимости от концентрации Лп(а) и наличия и выраженности факторов риска заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

В работе Тюриной А.В. выявлено, что у пациентов с ранней манифестацией ИБС именно содержание моноцитов $\geq 0,54 \times 10^9$ /л и лимфоцитарно-моноцитарный индекс $< 4,18$, но не уровень высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л, могут рассматриваться как маркёры развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования атеросклероза сонных и коронарных артерий.

Автором показано, что неадекватный контроль артериальной гипертензии ассоциируется с увеличением вероятности прогрессирования коронарного и каротидного атеросклероза независимо от классических факторов риска атеросклероза и терапии статинами.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России при ведении пациентов с ранней манифестацией ИБС.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов диссертационного исследования Тюриной А.В. подтверждается достаточным количеством наблюдений ($n=300$). Цель работы сформулирована четко в соответствии с гипотезой исследования и степенью разработанности темы. Задачи соответствуют поставленной цели. Использованные в работе методы статистического анализа достаточны, адекватны, соответствуют современным стандартам, предъявляемым к доказательной медицине, а также характеру полученного первичного материала и обеспечивают достижение поставленных цели и задач исследования. Работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне. Полученные результаты исследования полно обсуждаются в соответствующей главе. Сформулированные выводы и практические рекомендации основываются на полученных данных. Результаты

исследования наглядно иллюстрированы таблицами и рисунками. Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 28.06.2022г, протокол №94.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на национальных и международных научных конгрессах и научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ: 6 статей в журналах, два из которых входят в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 4 рецензируются в Scopus, 3 – в Web of Science и РИНЦ, а также 13 тезисов.

Личный вклад автора

Автор проводила отбор пациентов в исследование согласно критериям включения и невключения, анализ медицинской документации, создание и заполнение базы данных, расчет уровня холестерина липопротеидов низкой плотности по различным формулам исходно и в динамике, выполняла статистическую обработку материала, представляла результаты работы в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

Оценка структуры, содержания, соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа Тюриной А.В. изложена на 163 страницах компьютерной верстки, построена по общепринятому плану, состоит из введения, обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, заключения, приложения и списка литературы, иллюстрирована 22 таблицами и 47 рисунками.

Во «Введении» представлены актуальность исследования, четко сформулированы его цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту. «Обзор литературы» носит аналитический характер и в полной мере отражает

актуальность проблемы и накопленные научные данные по теме исследования. В главе «Материалы и методы» представлен дизайн исследования, критерии включения и невключения пациентов с подробным изложением порядка отбора больных для участия в исследовании, клинико-инструментальные, и лабораторные методы, статистический анализ.

В главе «Результаты исследования» подробно представлена клиническая характеристика пациентов с анализом принимаемой ими терапии и оценкой приверженности к ней, приведены данные по липидному профилю обследованных исходно и через 7 лет проспективного наблюдения. Особое внимание уделено сравнительной характеристике пациентов по уровню Лп(а) и фенотипам аполипопротеина(а) в зависимости от развития сердечно-сосудистых осложнений; проанализирована роль Лп(а), маркеров воспаления и факторов гуморального и клеточного иммунитета в развитии указанных осложнений. Значимым результатом работы является сравнение различных формул расчета холестерина липопротеидов низкой плотности, в том числе и с учетом концентрации Лп(а). Глава «Обсуждение» включает обобщенный анализ полученных данных и сравнение результатов проведенного исследования с данными литературы. В заключении автор кратко резюмирует полученные результаты исследования, особенно подчеркивая целесообразность разработки и внедрения подходов к коррекции повышенного уровня Лп(а). Выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Логично завершают результаты диссертации практические рекомендации.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Диссертация написана хорошим научным языком, имеет структурную и логическую последовательность в изложении материала. Замечаний к содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет. Имеющиеся единичные стилистические ошибки и опечатки не снижают ее значимость.

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Представленные в работе данные позволяют оптимизировать подход к оценке риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с ранней манифестацией ИБС рекомендуется оценивать уровень Лп(а), определять количество моноцитов и рассчитывать лимфоцитарно-моноцитарный индекс для уточнения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования атеросклероза коронарных и сонных артерий.

Учитывая выявленное в настоящем исследовании повышение риска развития инфаркта миокарда в 2,5 раза у пациентов с низкомолекулярным фенотипом апоБелка(а), для стратификации риска повторных сердечно-сосудистых осложнений целесообразно проводить фенотипирование апоБелка(а). Среди классических факторов риска особое внимание следует уделять достижению целевого уровня артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью.

Заключение

Диссертация Тюриной Александры Вячеславовны на тему: «Влияние атерогенных липопротеидов на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика, является завершенной оригинальной научно-квалифицированной работой, в которой предложено решение актуальной для современной кардиологии научной задачи – изучение влияния атерогенных липопротеидов и адекватности гиполипидемической терапии на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. По актуальности решаемых проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.,

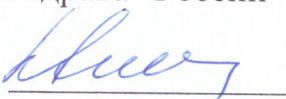
№650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Тюрина Александра Вячеславовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсуждён и одобрен на заседании отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 1 от «10» января 2024г.

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (14.00.06 – Кардиология)

 Бубнова Марина Геннадьевна

Доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (03.00.04 – Биохимия, 14.00.06 – Кардиология)

 Метельская Виктория Алексеевна

Подпись Бубновой М.Г. и Метельской В.А. ^{Завещаю}

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
кандидат медицинских наук

«11» января 2024 г.

 Поддубская Елена Александровна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3; 7 (495) 623-86-36, gnicpm@gnicpm.ru, <https://www.gnicpm.ru>.