

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.20 – кардиология), профессора, Бубновой Марины Геннадьевны на диссертационную работу Кузнецова Андрея Александровича «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией», представленную в диссертационный совет Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

### Актуальность темы диссертации

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается в России ведущим атеросклеротическим заболеванием, ассоциированным с повышенной смертностью. Несмотря на высокую доступность инвазивных методов вмешательства на коронарных артериях, ключевую роль во вторичной профилактике ИБС играет медикаментозная терапия, направленная на снижение уровней атерогенных фракций липопротеидов. Эффективность проводимого гиполипидемического лечения оценивается достижением целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В течение последних лет эти целевые уровни менялись в сторону их снижения. Сегодня у больных ИБС, относящихся к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска, допустимой верхней границей ХС ЛНП является значение менее 1,4 ммоль/л. Первоначально для снижения уровня ХС ЛНП применяются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы – статины, при отсутствии желаемого эффекта к ним добавляются ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб) и/или ингибиторы белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Ингибиторы PCSK9 представляют собой моноклональные антитела. При

сочетании препаратов этой группы со статинами и эзетимибом можно достигать снижение ХС ЛНП до 85%. Однако, ответ на гиполипидемическую терапию больных ИБС разных возрастных группах с различными сопутствующими патологиями, такими как нарушения углеводного обмена, почечная дисфункция, может отличаться. Это требует разработки персонализированного подхода к выбору схемы гиполипидемической терапии. В этой связи с вышеизложенным представленная работа является несомненно актуальной.

Диссертационное исследование Кузнецова А.А. посвящено индивидуализации фармакотерапии ИБС. Для решения поставленной цели в работе использовалась интегрированная оценка эффекта ингибитора PCSK9 в составе комбинированной гиполипидемической терапии.

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

Достоверность полученных автором результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. В работе проанализирован достаточный объем данных, полученных при наблюдении за 114 пациентами, страдающими ИБС в сочетании с различными коморбидными состояниями. Работа выполнена на хорошем методическом уровне. В диссертации использованы современные методы исследования, адекватные поставленным задачам. При статистической обработке данных применялись современные программные пакеты, в том числе, с использованием метода регрессионного анализа. Выводы, сделанные автором, логично вытекают из результатов исследования соответствуют цели и задачам.

#### **Научная новизна исследования**

Диссертационная работа Кузнецова А.А. имеет научное значение. Особенностью представленного исследования явилась оценка эффекта тройной комбинированной терапии, включающей максимальную дозу

статины, эзетимиб и ингибитор PCSK9, не только с точки зрения влияния на липидный спектр крови, но и на динамику толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и биохимические маркеры.

Автором выявлено, что злоупотребление алкоголем и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям ассоциируются с более высокой частотой недостижения целевых значений ХС ЛНП. Установлено, что у пациентов старших возрастных групп ответ на комбинированную терапию с ингибиторами PCSK9 был менее выраженным и не зависел от присутствующих коморбидных заболеваний.

Интересным оказался результат изучения влияния ингибитора PCSK9 в составе комплексной гиполипидемической терапии на уровень эстрадиола, рассматриваемого в качестве гормонального антиатеросклеротического фактора. Показано его статистически значимое повышение. Автором предложено использовать определение уровня эстрадиола для реклассификации сердечно-сосудистого риска.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты диссертационного исследования имеют несомненную научную значимость. Установлено, что лучший ответ на моно- и комбинированную гиполипидемическую терапию у больных ИБС наблюдался в возрасте от 50 до 59 лет. Этот ответ не зависел от наличия таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек IIIA-IIIБ стадии. Интересным оказался факт сочетания успешного снижения уровня ХС ЛНП с уменьшением толщины комплекса интимы-медиа брахиоцефальных артерий.

Из результатов исследования логично вытекает практическая значимость диссертации для клинической медицины. Показана важность достижения целевого уровня ХС ЛНП на гиполипидемической терапии и определены факторы, указывающие на необходимость более ранней

интенсификации терапии, чем обычно принято (через 4 недели). Безусловно, это в клинической практике приведет к повышению эффективности назначаемой гиполипидемической терапии.

Результаты диссертационного исследования Кузнецова А.А. внедрены в работу профильных лечебных учреждений Московской области.

### **Личный вклад автора**

Автором диссертационного исследования выполнен анализ и обобщение данных литературы, посвященной теме диссертации, как отечественных, так и, преимущественно, иностранных. Автором проведен отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследование, разработан его дизайн, выполнены основные диагностические исследования. Систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных выполнены лично автором, что позволило сделать выводы, обсудить полученные результаты, сформулировать практические рекомендации. Подготовлены научные публикации и доклады по теме работы.

### **Структура и содержание диссертации**

Материалы диссертации Кузнецова А.А. изложены на 155 страницах текста компьютерного набора в соответствии с основными требованиями к оформлению. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 27 рисунками, список литературы включает 200 источников, из них 65 - отечественных и 135 - зарубежных. Структура диссертации включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, в котором излагаются итоги выполненного исследования, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, а также список литературы.

Во введении раскрывается актуальность диссертационного исследования, описывает степень её разработанности, формулирует цели и

задачи исследования, излагает научную новизну и положения диссертации, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен атеросклеротическому процессу как главной этиологической причине ИБС. Подробно изложены особенности течения дислипидемий у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и почечной дисфункцией. В работе представлена характеристика влияния женских половых гормонов на риск развития ИБС. Особое значение уделено современным возможностям фармакологической коррекции гиперлипидемий с использованием ингибиторов PCSK9, механизмам действия препаратов, обзору основных клинических исследований с их применением.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно охарактеризованы группы пациентов, использованные критерии включения и невключения в исследование, описаны современные методы исследования, дизайн, цели и характер медикаментозного лечения, особенности наблюдения за пациентами. Хорошо представлены методы статистической обработки данных, использованные программные пакеты.

Существенный объем диссертации занимают результаты собственных исследований автора. Приведены данные гиполипидемических эффектов проводимой терапии отдельно в каждой группе больных в зависимости от коморбидных состояний с дифференциацией по возрастному фактору, описаны особенности достижения целевых уровней ХС ЛНП, отмечена динамика клинического состояния больных. Подробно описаны ассоциации сопутствующих состояний и факторов риска ИБС с достижением и недостижением целевых уровней ХС ЛНП в процессе терапии с приведением отношения шансов. Показана динамика уровня эстрадиола на ингибиторе PCSK9 в составе комплексной гиполипидемической терапии. Выявлены особенности корреляционных взаимоотношений между липопротеидами и их транспортными белками в зависимости от возраста пациентов.

В «Заключении» обсуждаются итоги исследования, высказывается мнение о механизмах и факторах, лежащих в основе влияния на действие ингибиторов PCSK9, основываясь на собственных результатах и литературных данных. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации, касающиеся оптимизации гиполипидемической терапии ингибиторами PCSK9.

Результаты диссертационного исследования отражены в 22 печатных работах, из них 4 - в изданиях, определенных ВАК. Автореферат диссертации полностью отражает основные разделы диссертационной работы и соответствует требованиям к оформлению.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, возникли следующие вопросы:

1. В исследование включались пациенты (их 19 человек) с непереносимостью статинов, которым далее назначался аторвастатин в дозе 80 мг. В этой связи возникает вопрос: в чем проявлялась эта непереносимость статинов?

2. Какова причина недостаточного снижения ХС ЛНП на фоне двойной комбинированной терапии (максимально переносимой дозы с эзетимибом) в анализируемой группе больных ИБС?

3. В представленном алгоритме индивидуализации гиполипидемической терапии пациентам с умеренным сердечно-сосудистым риском предлагается стар статинотерапии с высоких доз. На чем основана данная рекомендация?

Вопросы носят исключительно дискуссионный характер и не снижают научно-практической ценности работы.

### **Заключение**

Диссертация Кузнецова Андрея Александровича «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией» является законченным научно-

квалификационным трудом и соответствует специальности 3.1.20 – кардиология. В диссертации содержится решение актуальной задачи современной кардиологии, заключающейся в совершенствовании подходов к оптимизации гиполипидемической терапии ингибиторами PCSK9.

Диссертационная работа Кузнецова Андрея Александровича полностью отвечает требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в соответствии с «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (Собрание законодательств Российской Федерации, 2013, № 40, ст. 5074; 2016, № 18, ст. 2629; № 32 ст. 5125; 2017, № 23, ст. 3347; 2018, № 41, ст. 6260; 2021, № 13 ст. 2252), в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021г. №1539, а ее автор Кузнецов Андрей Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

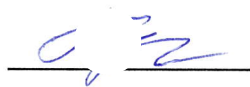
Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук,

профессор



Марина Геннадьевна Бубнова

Шифр специальности:

3.1.20 – кардиология

«26» мар 2023 г.

Подпись д.м.н., профессора Бубновой Марины Геннадьевны

Заверяю: ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Кандидат медицинских наук: Елена Александровна Поддубская

Адрес: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10 стр. 3

Телефон: +7 (495) 212-07-13

e-mail: [gnicpm@gnicpm.ru](mailto:gnicpm@gnicpm.ru), сайт [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)