

ОТЗЫВ

ведущего научного сотрудника научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации доктора медицинских наук (3.1.20 – кардиология) Уразгильдеевой Сорейи Асафовны 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

Болезни системы кровообращения и в настоящее время занимают ведущую позицию в структуре инвалидизации и смерти населения как в Российской Федерации, так и в мире. Важнейшую роль во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (АССЗ), играет консервативная терапия, направленная на снижение уровня атерогенных липопротеидов. Согласно современным клиническим рекомендациям, при неполном лекарственном ответе на проведение оптимальной гиполипидемической терапии, включающей в качестве основного компонента статины, рекомендуется применение нового класса препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Использование такой комбинации гиполипидемических препаратов позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП у большинства пациентов.

Помимо дислипидемии, определенную роль в развитие АССЗ вносят менее значимые и менее изученные ФР, одним из которых является сниженный уровень женских половых гормонов. На сегодняшний день накоплено мало данных о влиянии ингибиторов PCSK9 на концентрацию женских половых гормонов. Установлено, что с возрастом концентрация PCSK9 у мужчин уменьшается, а у женщин – увеличивается, при этом уровень PCSK9 у женщин ниже, чем у мужчин. Предполагается, что более высокий уровень эстрогенов может снижать экспрессию PCSK9. В то же время влияние терапии ингибиторами PCSK9 на уровень эстрогенов практически не изучалось. Также ранее не

проводилось комплексных исследований, включающих динамическую оценку показателей липидного профиля, толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), изменение уровня эстрадиола в результате лекарственной коррекции ингибиторами PCSK9.

Таким образом, диссертационное исследование Кузнецова Андрея Александровича «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией», в котором детально изучена динамика изменения уровня атерогенных липопротеинов и эстрогенов в процессе лекарственной коррекции дислипидемий ингибиторами PCSK9 у больных ИБС из различных возрастных групп с учетом коморбидных заболеваний, является актуальным и имеет несомненную научную ценность и практическую значимость.

Научная новизна исследования

В ходе проведения настоящего исследования впервые проведена сравнительная оценка динамики изменения показателей липид-транспортной системы, инструментальных маркеров атеросклероза, функции почек, уровня гликемии и эстрогенов у больных ИБС различных возрастных групп с учетом коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии, в процессе 12 месяцев применения ингибиторов PCSK9.

Разработан индивидуальный подход к возможности коррекции липид-транспортных нарушений на фоне терапии ингибиторами PCSK9 с учетом возрастной категории больных.

Диссертационная работа Кузнецова А.А. расширяет представления о возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в различных возрастных группах с такими коморбидными заболеваниями, как сахарный диабет 2 типа и почечная дисфункция.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Диссертационная работа основана на объемном, ценном с научной и практической точки зрения материале, дополняющем представления о динамике уровня липидов, эстрогенов и выраженности атеросклероза в динамике терапии с использованием ингибитора PCSK9. Рецензируемая работа предоставляет объективные обоснования для внедрения в клиническую практику новых подходов к оценке эффективности проводимой комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС.

Полученные диссертантом результаты имеют высокую практическую и теоретическую значимость для клинической лабораторной диагностики и кардиологии. Теоретическая значимость работы заключается в представлении особенностей гиполипидемического ответа у пациентов с ИБС различных возрастных групп на терапию

ингибиторами PCSK9 в зависимости от коморбидных заболеваний, таких как СД 2 типа и ХБП IIIA-IIIБ стадии. Разработанный индивидуальный подход к коррекции липид-транспортных нарушений на фоне терапии ингибиторами PCSK9 с учетом возрастной категории больных и наличия коморбидной патологии может быть использован в практической работе кардиологов.

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

Диссертационная работа Кузнецова А.А. «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией» выполнена на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н. в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ. Анализ результатов основан на достоверном клиническом материале: в ходе проведения открытого проспективного исследования обследованы 114 пациента на этапе включения в исследование и в динамике.

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований подтверждается соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием адекватных методов исследования. Цель работы сформулирована четко и соответствует содержанию научного исследования. Задачи и положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы соответствуют цели работы, логично вытекают из предоставленных материалов, аргументированы и подтверждены детальным анализом полученных данных и адекватной статистической обработкой результатов. Достоверность и обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных и представленных в диссертации А.А. Кузнецова, сомнений не вызывает.

Основные результаты работы отражены в 22 печатных работах, 4 из них опубликованы в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Одна статья опубликована в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS. Полученные результаты работы положены автором в основу Патента на Изобретение РФ, что подтверждает приоритетность научного исследования А.А. Кузнецова.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на международных и всероссийских научных конференциях. Результаты диссертационного исследования

внедрены в работу кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», кардиологического отделения ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», кардиологического отделения ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница».

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор основного направления исследования, поиск и обобщение данных из литературных источников посвященных теме диссертационного исследования. Автором лично разработан его дизайн, выполнены диагностические исследования, произведен анализ данных и выполнена их статистическая обработка. Получены результаты исследования, на основании которых сформулированы выводы и практические рекомендации. В печатных работах, опубликованных в соавторстве, отражены результаты собственных исследований с долей личного участия автора, равной 85-90%.

Оценка содержания диссертационной работы

Диссертация А.А. Кузнецова построена по традиционной схеме в соответствии с основными требованиями по оформлению диссертационных работ. Диссертация изложена на 155 страницах и иллюстрирована 21 таблицей и 27 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, включающего в себя итоги выполненного исследования, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы.

Во введении представлено обоснование актуальности темы диссертационной работы, степень разработанности проблемы другими исследователями, определены цели и задачи работы. Практическая и теоретическая значимость четко обоснованы и сформулированы.

Обзор литературы посвящен особенностям течения дислипидемий у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек, современным возможностям коррекции нарушений липидного обмена. Список литературы включает 200 источников, из них – 65 отечественных и 135 – зарубежных.

В главе «Материалы и методы исследования» дается клиническая характеристика пациентов с указанием критериев включения и не включения в исследование, обосновывается дизайн, дается характеристика лабораторно-инструментальным и статистическим методам.

В главе «Результаты собственных исследований» автор приводит полученные данные о динамике гиполипидемического эффекта у больных ИБС в процессе проведения комбинированной терапии алирокумабом, аторвастатином и эзетимибом у больных ИБС с различным коморбидным фоном в зависимости от их возраста. Период наблюдения составил 1 год и 8 недель. В главе 3.7 автор описывает влияние ингибиторов PCSK9 на гормональный статус участников исследования. Наряду с полученными результатами, автором установлены особенности корреляционной взаимосвязи между липопротеидами и их транспортными белками в зависимости от возраста больных.

В заключении автор подводит итоги выполненного исследования, обсуждая и объясняя полученные результаты.

Выводы логично вытекают из полученных диссертантом данных, полностью соответствуют задачам, в достаточной степени аргументированы. Содержание автореферата и опубликованных работ соответствует материалам диссертации.

Результаты исследований внедрены в клиническую практику и используются в повседневной работе врачами-кардиологами кардиологического отделения ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. Розанова В.Н.», кардиологического отделения ГБУЗ МО «Королёвская городская больница», кардиологического отделения ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница».

Замечания и вопросы по диссертации

Работа содержит единичные опечатки и неточности формулировок, которые не влияют на общее положительное впечатление о работе и не снижают научной ценности и практической значимости исследования. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В ходе изучения работы возникли уточняющие вопросы, которые было бы целесообразно обсудить в ходе дискуссии:

1. Как понимать представленную в разделе научной новизны фразу о получении «новой прогностической информации о наличии связи между ингибиторами PCSK9 и эстрогенами плазмы крови». Нигде в описании результатов исследования нет убедительного подтверждения этого положения. Описано только достоверное повышение уровня эстрогенов на фоне проведения комбинированной терапии, включающей алирокумаб.
2. Включение в гиполипидемическую терапию ингибиторов PCSK9 у больных ИБС сопровождалось значительным регрессом толщины

комплекса интима-медия левой и правой общих сонных артерий (на 9,83% и 8,33% соответственно). Были ли у пациентов атеросклеротические бляшки в этих артериях и как изменялось их состояние?

3. У 6 из 134 первоначально включенных в исследование пациентов описана «непереносимость алирокумаба». В чём именно проявлялась непереносимость?
4. Обращает на себя внимание неожиданное и очень существенное повышение уровня ХС ЛВП (в среднем на 53 %) и снижение уровня триглицеридов (в среднем на 49%) в динамике терапии алирокумабом. Как Вы можете объяснить такой эффект?

Содержание автореферата

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК, содержит исчерпывающую информацию по результатам проведенного исследования, положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации.

Заключение

Диссертационная работа Кузнецова Андрея Александровича «Применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Маль Галины Сергеевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи комплексной оценки эффективности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с учетом возраста и наличия коморбидной патологии и разработки индивидуализированного подхода к коррекции дислипидемий. По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций диссертационное исследование 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:

ведущий научный сотрудник
отдела атеросклероза
научно-клинического и
образовательного центра «Кардиология»
медицинского факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Санкт-Петербургский
государственный университет»,
Правительства Российской Федерации,
доктор медицинских наук

«16» апреля 2023 г.

Уразгильдеева Сорейя Асафовна



ЛИЧНУЮ ПОДПИСЬ

Уразгильдеевой С.А.

Заместитель начальника
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ **СПБГУ**
Н. К. КОРЕЛЬСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Правительства Российской Федерации, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб, д. 7–9.
Телефон: +7 (812) 326-03-26 e-mail: office_med@spbu.ru