

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30  
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru  
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

26.11.2022 № 02-05-836/22  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
по научной работе Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
имени В.А. Алмазова» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации доктор медицинских наук,  
профессор член-корреспондент РАН

\_\_\_\_\_ А.О. Конради

«26» ноября 2022



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Переверзевой Кристины Геннадьевны на тему «Комплексный подход к ведению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на основании регистрового исследования и генетического анализа с использованием системы удаленного контроля», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

### Актуальность темы диссертационного исследования

На сегодняшний день инфаркт миокарда (ИМ) является актуальной социально-экономической проблемой системы здравоохранения большинства стран мира, в том числе Российской Федерации. В нашей стране по данным Центрального Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения отмечается ежегодный рост заболеваемости населения острым ИМ, соответственно, растет и

число постинфарктных больных. Выжившие после ИМ подвергаются высокому риску смерти, повторного ИМ и других проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, мозговых инсультов, что уже было неоднократно подтверждено как в российских, так и в международных регистрах и исследованиях. По данным государственной статистической отчетности каждый 7-ой острый инфаркт миокарда осложняется повторным ИМ. А повторный ИМ характеризуется еще более высокими показателями летальности пациентов по сравнению с первичным ИМ, как в ближайшем, так и в отдаленном периоде.

При этом большинство исследований, посвященных проблеме изучения прогноза у пациентов, перенесших ИМ, ограничиваются только периодом госпитализации и гораздо реже охватывают первые один-два года после ИМ, изучение долгосрочного прогноза – редкость. Вместе с тем, представляется важным определение факторов, в том числе генетических, влияющих на прогноз именно в отдаленном периоде, и на их основании – разработка мер по оптимизации ведения данной группы пациентов с целью улучшения долгосрочного прогноза. Последнее в условиях кадрового дефицита в Российской Федерации и в период продолжающейся пандемии COVID-19 может быть достигнуто только с использованием средств информационно-коммуникационных технологий.

Таким образом, проблема оптимизации ведения пациентов с ИМ в анамнезе на основании генетических и негенетических факторов, влияющих на прогноз, с использованием информационных технологий является актуальной и своевременной.

Цель и задачи диссертационной работы поставлены корректно. Структура традиционная и соответствует поставленным задачам.

**Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Переверзевой Кристины Геннадьевны является законченным научно-исследовательским трудом с высокой степенью новизны.

Автором была проведена оценка 12-месячной выживаемости пациентов после острого ИМ. Были определены независимые факторы риска неблагоприятного исхода в течение первого года после ИМ: не-Q-ИМ, фракция выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ , генотипы GA и AA гена *CYP2C19*.

В рамках РЕГистра пАциентов, перенесших инфаркт миокарда («РЕГАТА») была установлена невысокая приверженность пациентов с ИМ в анамнезе к лечению - только каждый 7-ой пациент с ИМ в анамнезе длительно был высоко приверженным лечению.

Шестилетняя выживаемость таких пациентов (с ИМ давностью 5 лет от момента включения) составила 58,4%. Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода являлись возраст, стенокардия напряжения III-IV функциональных классов, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и сниженный уровень гемоглобина. Независимыми факторами снижения риска смерти от всех причин были: назначение антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов к ангиотензиногену II, статинов.

Автором была разработана и создана система удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, обеспечивающая большую приверженность медикаментозной терапии использующих ее пациентов по сравнению с пациентами, не использующими ее, сходные с очным наблюдением показатели общей летальности в течение второго года наблюдения после острого ИМ, а также большую частоту реваскуляризаций коронарных артерий в течение первых 72 часов от момента появления болей среди пациентов, использующих систему по сравнению с пациентами, не использующими ее.

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

Диссертационное исследование Переверзевой Кристины Геннадьевны представляет несомненную научно-практическую ценность.

Настоящая работа будет способствовать развитию представлений о типичной популяции пациентов с перенесенным ИМ, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения. Полученные данные отражают особенности течения и прогноза при ИМ в условиях реальной поликлинической практики как при краткосрочном, так и при долгосрочном наблюдении. В процессе работы определены факторы неблагоприятного прогноза при краткосрочном и долгосрочном наблюдении пациентов с ИМ. Показана значимость соблюдения клинических рекомендаций в условиях реальной поликлинической практики.

Даны рекомендации по целесообразности проведения генотипирования у отдельных пациентов.

Создана доступная, эффективная, простая в использовании система удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, применение которой в условиях существующей практики особенно актуально.

## **Степень достоверности результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Переверзевой Кристины Геннадьевны не вызывают сомнений, поскольку основываются на изучении и анализе достаточного объема исследуемого материала, использовании стандартных методик современной медицинской статистики. Использованы методы параметрического и непараметрического анализа, проведена «псевдорандомизация» методом propensity score matching с использованием способа поиска ближайшего соседа.

Суммарно во все части исследования включен 731 пациент. В регистр РЕГАТА в 2021-2013 гг. - 481 пациент. Этим пациентам на сроках 36 и 48 месяцев от момента включения определяли уровень приверженности лечению по опроснику Мориски-Грина и через 6 лет от момента включения оценивали их выживаемость, частоту развития нефатальных ИМ и мозговых инсультов. Также автором в 2021 г. в рамках этой части работы было проведено подисследование по оценке динамики частоты использования лабораторных и инструментальных методов обследования и динамики назначения медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Во вторую часть исследования с 01.10.2018 по 01.05.2019 было включено 250 пациентов с высоким уровнем потенциальной приверженности лекарственной терапии, определяемой по опроснику КОП-25. Этим пациентам наблюдали в течение двух лет. На сроках 3, 6, 12 месяцев с пациентами осуществлялся телефонный контакт с целью оценки их уровня приверженности лекарственной терапии. На срок 12 месяцев оценивали жизненный статус, частоту ИМ, мозговых инсультах и сердечно-сосудистых вмешательствах. После чего все выжившие пациенты были разделены на две группы – опытную (n=109) и контрольную (n=112). Контрольная группа наблюдалась удаленно. По истечении еще 12 месяцев наблюдения собирались сведения о пациентах, использовавших и не использовавших систему удаленного мониторинга, частоте смертельных исходов, ИМ, мозговых инсультах, чрескожных коронарных вмешательствах, причинах и сроках их проведения.

Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и логически вытекают из результатов исследования. В исследовании использован достаточный объем литературных источников как отечественных, так и иностранных авторов.

По материалам диссертации опубликовано 29 работ, их них 16 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, в том числе 11 – в изданиях, входящих в международные цитатно-

аналитические базы данных Scopus и Web of Science, получено одно свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме. При участии автора сформулирована тема исследования, автором определены цели и задачи исследования. Автором спланировано и организовано проведение исследования, разработан его дизайн, оказана методическая поддержка в проведение процедур исследования, осуществлена статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы научные положения и выводы.

Также автор в качестве соавтора участвовала в разработке документации по регистровой части исследования, была автором электронного опросника в части исследования, посвященной созданию системы удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ.

Организовывала и координировала работу с врачами поликлиник, организовывала и самостоятельно участвовала в сборе первичной информации по исследованию, внесении полученной информации на бумажные носители и в электронную базу данных.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертационной работе**

Результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Переверзевой Кристины Геннадьевны, могут быть использованы стационарной практике врачами кардиологами и в амбулаторной практике врачами терапевтами и кардиологами, а также могут быть внедрены в учебный процесс для студентов, ординаторов слушателей факультета дополнительного профессионального образования.

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практику работы поликлиники государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер».

Автором с соавторами на основании результатов исследования в 2021 г. разработано и опубликовано информационно-методическое письмо «О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда» (авторы С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, К.Г. Переверзева, М.М. Лукьянов, А.Н. Воробьев, С.С. Якушин).

Автором с соавторами получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «База данных РЕГистра пАциентов, перенесших инфаркт миокарда «РЕГАТА». Регистрационный №2021621292 от 18.06.2021 г. Авторы: Якушин С.С., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Кудряшов В.В., Драпкина О.М.

### **Содержание работы**

Диссертационная работа Переверзевой Кристины Геннадьевны изложена на 262 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 119 отечественных и 296 зарубежных источников.

Работа проиллюстрирована 9 рисунками, 41 таблицей, содержит один клинический случай и два приложения.

Во введении автор аргументировано и четко определяет актуальность

темы. Поставленные задачи логично и последовательно вытекают из цели настоящего исследования. Материал введения убедительно отражает как научную новизну, так и практическую значимость диссертационной работы.

В первой главе достаточно полно представлен обзор отечественной и зарубежной литературы (всего 415 источников), подробно описана необходимость изучения прогноза в данной группе пациентов, приведены данные наблюдательных и регистровых исследований, освещены проблемы приверженности и лекарственно детерминированной устойчивости к проводимой лекарственной терапии в группе пациентов, перенесших ИМ. Значительная часть литературного обзора посвящена применению телемедицинских технологий при курации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Во второй главе описаны общая структура исследования, способы формирования и характеристики исследуемых групп, использованные методики исследования, дана характеристика трем основным частям исследования и всем подисследованиям, проводимым дополнительно, отражены этические аспекты исследования, методы статистической обработки материала.

В последующих главах излагаются собственные результаты и их обсуждение. В третьей главе приводятся данные о клинических характеристиках пациентов, перенесших ИМ, анализируются частоты выполнения инструментальных и лабораторных методов исследования, частота назначения основных групп лекарственных препаратов на момент включения (в 2012-2013 гг.), оценивается приверженность пациентов с ИМ в анамнезе к лечению. Пятая глава посвящена описанию тех же самых компонентов, за исключением приверженности, в динамике (на 2021 г.). В четвертой главе приведены данные о 6-летнем прогнозе и факторах риска, влияющих на него, в группе пациентов, перенесших ИМ.

Шестая глава посвящена наблюдательной части исследования и описывает имеющиеся ассоциации полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме



лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после ИМ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, клопидогрел) с 12-месячным прогнозом после него. В седьмой главе данные о 12-месячных исходах анализируются с учетом генетических и негенетических факторов, влияющих на прогноз.

В восьмой главе приводятся данные о применении, эффективности и безопасности использования разработанной авторами системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ. Анализ полученных результатов в этой главе осуществлен с использованием современных статистических методик, позволяющих устранить различия, имеющиеся между сравниваемыми группами пациентов.

В разделе «Обсуждение результатов» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования и их сопоставление с ранее опубликованными данными.

Все приведенные в тексте и таблицах результаты статистически обработаны, указаны отличия, выводы базируются на статистически выявленных закономерностях. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, соответствуют поставленным цели и задачам, имеют очевидное научно-практическое значение.

Автореферат полностью отражает содержание работы.

### **Вопросы и замечания**

При знакомстве с диссертационным исследованием возникли следующие вопросы, которые носят дискуссионный характер:

1. По данным амбулаторного регистра больных после ИМ в течение шестилетнего наблюдения стенокардия III-IV была одним из основных предикторов неблагоприятного прогноза пациентов. Как часто эти пациенты в условиях реальной клинической практики направлялись на коронарографию?

2. Проводился ли автором анализ неблагоприятного 12-месячного исхода в наблюдательной части исследования в зависимости результатов коронарографии в остром периоде ИМ, тяжести коронарного поражения, полноты реваскуляризации, мультифокальности атеросклероза.

3. Проводился ли автором анализ применяемых доз статинов и отдаленных результатов у пациентов амбулаторного регистра и наблюдательной части исследования?

В работе имеются единичные опечатки, которые не снижают научно-практическую значимость работы. Принципиальных замечаний по материалам диссертационного исследования нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Переверзевой Кристины Геннадьевны на тему «Комплексный подход к ведению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на основании регистрового исследования и генетического анализа с использованием системы удаленного контроля» является завершенным научно-квалификационным трудом, разрабатывающим научное направление по совершенствованию тактики ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с учетом их генетических особенностей и возможностей использования систем удаленного контроля пациентов, что можно квалифицировать как крупное научное достижение, которое вносит существенный вклад в развитие медицинской науки и практики здравоохранения и имеет важное значение для внутренних болезней. Работа выполнена на высоком методическом уровне, содержит несомненную научную новизну и имеет высокую практическую значимость.

Диссертация Переверзевой Кристины Геннадьевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013, № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание

ученой степени доктора наук, а ее автор, Переверзева Кристина Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании научно-исследовательского отдела ишемической болезни сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол N 1 от «24» января 2022 г.).

Главный научный сотрудник научно-исследовательского  
отдела ишемической болезни сердца  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Панов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д. 2

Телефон: +7 (812) 702-68-16; +7 (812) 702-37-00; +7 (921) 306-82-49

e-mail: [fmrs@almazovcentre.ru](mailto:fmrs@almazovcentre.ru)

Web-сайт: [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин