

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.039.01 (Д 208.016.01),
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 16 февраля 2022г, № 02

О присуждении Имаевой Асии Эмверовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Прогностические модели выживаемости городского населения 55 лет и старше: половозрастные детерминанты общей и сердечно-сосудистой смертности» по специальности 3.1.20. (Кардиология) принята к защите 27.10.2021г (протокол заседания № 12) диссертационным советом 21.1.039.01 (Д 208.016.01), созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11.04.2012г.

Соискатель Имаева Асия Эмверовна 16.02.1984 года рождения. Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Изучение роли циркулирующих остеоныктин-положительных клеток и эозинофильных гранулоцитов в возникновении рестеноза у пациентов, подвергшихся коронарному стентированию с помощью стентов с лекарственным покрытием» защитила в 2013г в диссертационном совете, созданном на базе ФГБУ «Российский кардиологический научно-

производственный комплекс» МЗ РФ (новое название ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России), работает в должности старшего научного сотрудника отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Диссертация выполнена в отделе эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Научные консультанты – доктор медицинских наук, профессор Шальнова Светлана Анатольевна, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, и Яровая Елена Борисовна – доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Виллевальде Светлана Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург),

Котовская Юлия Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва),

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы», – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск), в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором Шапошником Игорем Иосифовичем, заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней, главным аритмологом МЗ РФ по Уральскому Федеральному Округу, указала, что диссертация Имаевой Асии Эмверовны на тему «Прогностические модели выживаемости городского населения 55 лет и старше: половозрастные детерминанты общей и сердечно-сосудистой смертности» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема – создана научная платформа для разработки рекомендаций, основанных на индивидуальных половозрастных грациях риска смерти пожилых лиц, направленных на увеличение продолжительности здоровых лет жизни, что важно для развития медицинской науки и соответствует всем критериям, в т.ч. п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г (в ред. №335 от 21.04.2016г, №748 от 02.08.2016г, №1024 от 28.08.2017г и др.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.20. (Кардиология).

Соискатель имеет всего 115 опубликованных работ, в т. ч. по теме диссертации опубликовано 30 работ, из них 16 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и входящих в международные базы научного цитирования Scopus и Web of Science, и 14 тезисов. Авторский вклад во всех работах – более 80%, в 16 публикациях Имаева А.Э. является первым автором, общий объем научных публикаций – 138 страниц.

Все заявленные Имаевой Асией Эмверовной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях, и отражают основные результаты проведенного диссертационного

исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Туаева Е.М., Баланова Ю.А., Муромцева Г.А., Деев А.Д., Школьников М.А., Школьников В.М. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты проспективного когортного исследования. // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.6, № 134. – С.15–19.

2. Имаева А.Э., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., Школьников В.М. Все ли традиционные факторы риска одинаково ассоциируются со смертностью у пожилого населения? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т.16, № 5. – С.72–75.

3. Имаева А.Э., Капустина А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Школьников В.М. Вклад когнитивных нарушений и сниженной мышечной силы в смертность от сердечнососудистых заболеваний в популяции 55 лет и старше // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24, №6. – С.61–65.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Иванова Александра Геннадьевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой основ общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Тверь);

Филиппова Евгения Владимировича – доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (г. Рязань);

Ощепковой Елены Владимировны – доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника отдела гипертонии НИИ

клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России (г. Москва);

Тарловской Екатерины Иосифовны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (г. Нижний Новгород);

Чесниковой Анны Ивановны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, позволившего оценить возрастные изменения прогностической значимости различных факторов риска и детерминант здоровья, и на их основе разработать прогностические модели и алгоритмы предупреждения общей и сердечно-сосудистой смертности для населения ≥ 55 лет в различных возрастно-половых группах. Отмечается, что диссертационная работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием у них достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – изучению прогноза жизни населения пожилого возраста и факторов, влияющих на продолжительность их жизни.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые в России в рамках клинико-эпидемиологического исследования проведена комплексная оценка динамики прогностической значимости большой панели традиционных и новых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди мужского и женского населения ≥ 55 лет;

показано, что профиль значимых в отношении смертности ФР, включающий 36 показателей, у городских жителей меняется с возрастом, различен у мужчин и женщин – прогностическое значение некоторых ФР увеличивается (стресс и воспаление), а некоторых уменьшается (повышенные уровни АД и частота сердечных сокращений);

выявлены социальные ФР, наиболее значимые в отношении общей смертности у мужчин 55-64 лет – отсутствие семьи (отношение рисков (ОР)=3,21, $p<0,01$) и профессиональная деятельность, не связанная с умственным трудом (ОР=1,81, $p<0,01$);

установлено, что у женщин в возрасте ≥ 75 лет показателем, ассоциирующимся с общей смертностью, является низкий достаток (ОР=1,70, $p<0,05$), а с сердечно-сосудистой (СС) смертностью – отсутствие детей (ОР=2,52, $p<0,01$);

показано увеличение риска смерти от всех причин и ССЗ при повышенном уровне артериального давления ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) у женщин 55-74 лет, и при сниженных значениях артериального давления – у женщин ≥ 75 лет ($p<0,01$);

отмечены достоверные ассоциации частоты сердечных сокращений ≥ 80 уд./мин с общей и СС смертностью у женщин 65-74 лет (ОР=2,10, $p<0,01$);

продемонстрирована роль курения, как наиболее значимого ФР в отношении общей и СС смертности у мужчин всех возрастных групп ($p<0,01$);

выявлено, что систематическое потребление алкоголя достоверно ассоциируется с общей и СС смертностью у мужчин 55-64 лет (ОР=2,62, $p<0,01$);

показано, что при снижении мышечной силы статистически значимо повышается риск смерти от всех причин у мужчин в возрасте <75 лет и женщин <65 лет, риск смерти от ССЗ – только среди мужчин 55-64 лет; снижение

когнитивной функции достоверно ассоциируется с СС смертностью в когорте мужчин ≥ 75 лет (OR=1,63, $p < 0,05$);

отмечено, что наличие воспаления повышает риск смерти от всех причин и ССЗ у мужчин всех возрастных групп и у женщин 65-74 лет;

установлена ассоциация стресса, оцениваемого по высокому уровню адреналина, с общей смертностью у мужчин 55-64 лет (OR=2,47, $p < 0,01$), а у женщин ≥ 75 лет показано увеличение риска смерти от всех причин (OR=1,70, $p < 0,05$) и ССЗ (OR=1,80, $p < 0,05$) при снижении уровня дегидроэпиандростерона сульфата;

на основании ФР, ассоциирующихся со смертностью от всех причин и ССЗ, созданы модели риска смерти для различных возрастно-половых групп, которые обладают достаточной предсказательной силой;

разработаны прогностические алгоритмы, включающие ФР, ассоциирующиеся с показателями смертности, которые позволят определить адресные меры профилактики и лечения индивида с учетом возраста и пола.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

продемонстрировано значение возраста, как независимого и самого сильного показателя, влияющего на прогностическую значимость различных ФР и биомаркеров, что необходимо учитывать при разработке популяционной стратегий профилактики сердечно-сосудистых и других заболеваний;

выявлены наиболее значимые для каждой возрастной группы ФР, характеризующие здоровье и прогноз жизни населения;

выявлены наиболее значимые для каждой возрастной группы факторы риска, характеризующие здоровье и прогноз жизни и требующие обязательного контроля на популяционном и индивидуальном уровнях;

определены прогностически значимые социальные показатели, которые не подлежат коррекции на уровне первичного звена здравоохранения, но являются отражением социального благополучия населения во всех возрастах;

установлено снижение влияния традиционных факторов риска на смертность по мере старения, и существенное возрастание прогностической

значимости показателей, характеризующих воспаление, и нарушения психического и физического функционирования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определен перечень ФР для каждой возрастно-половой группы, требующих обязательного контроля на популяционном и индивидуальном уровнях;

созданы модели риска смерти от всех причин и ССЗ и алгоритмы прогнозирования общей смертности для различных возрастно-половых групп, которые позволяют разрабатывать адресные профилактические мероприятия с учетом принципов персонализированной медицины и могут быть составной частью компьютерных программ автоматизированного рабочего места врача-кардиолога;

созданы алгоритмы прогнозирования смертности, которые позволяют разрабатывать адресные профилактические мероприятия с учетом принципов персонализированной медицины и могут быть составной частью компьютерных программ автоматизированного рабочего места врача-кардиолога;

результаты исследования внедрены в научно-клиническую работу отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, кафедры терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается большим объемом обследованной выборки населения – суммарно 1876 чел. (отклик 64,4%), обеспечивающим высокую статистическую мощность исследования 90%, наличием 12-летнего проспективного этапа наблюдения. Поставленные задачи решались с помощью

двух методологических подходов: 1) проведение сравнительного анализа распространенности ФР и их вклада в общую и СС смертность; 2) создание персонализированных прогностических алгоритмов для моделей риска смерти с помощью построения регрессионных деревьев выживаемости для отдельных половозрастных групп. Статистический анализ проведен с помощью статистических программ STATA 14.0, SPSS Statistics 21.0 и среды анализа данных R 3.6.2. Для статистического анализа использовались кривые Каплана-Мейера, сравнение кривых выживаемости с помощью лог-рангового теста, при анализе конечных точек – модели пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии. Качество моделей оценивалось с учетом площади под ROC-кривой и C-индекса. Для построения моделей, поддающихся простейшей интерпретации, были использованы регрессионные деревья выживаемости, которые представляют собой обобщение деревьев решений с решающим правилом, основанным на одномерных моделях Кокса. Значимость различий устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в разработке проекта и дизайна исследования, систематизации, подготовке и анализе базы данных 1876 человек, верификации жизненного статуса участников исследования (наблюдение за смертностью) и внесении этих сведений в базу данных. Автором проанализированы результаты российских и зарубежных исследований, посвященных оценке вклада различных ФР в смертность лиц среднего и пожилого возраста. Ею лично осуществлена большая часть статистической обработки данных. Автор активно принимала участие в представлении результатов диссертационного исследования в виде статей, тезисов, устных и постерных докладов.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания, не имеющие принципиального характера и не снижающие значимости выполненной диссертационной работы:

Официальный оппонент д.м.н., профессор Котовская Ю.В. отметила, что в представленный прогностический алгоритм для модели риска смерти от всех

причин для женщин ≥ 75 лет включен такой показатель, как уровень дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-с), снижение которого прогностически неблагоприятно. Насколько реально широко использовать этот показатель? Для ДГЭА-с характерно естественное снижение с возрастом, следует ли пытаться влиять на его уровень, и существуют ли доказательства пользы таких попыток, особенно у женщин ≥ 75 лет?

Соискатель Имаева А.Э. аргументировано ответила на этот критический вопрос, указав, что измерение в крови ДГЭА-с, безусловно, не является скрининговой методикой. В случаях выявления стресса или депрессии с помощью более простых, менее специфичных опросных методик, рекомендуется оценивать уровень ДГЭА-с как дополнительный прогностический показатель, который является биологическим маркером стресса и депрессии. Известны работы по влиянию таблетированной формы ДГЭА-с (так называемой «таблетки счастья») на состояние здоровья женской популяции, однако результаты были неоднозначны, исследования по созданию лекарственного средства на основе ДГЭА-с продолжаются.

Также в ходе защиты диссертации 6 человек, в том числе 5 членов диссертационного совета, задали по исследованию вопросы, которые не содержали критических замечаний. Соискатель Имаева А.Э. дала исчерпывающие ответы на все вопросы.

На заседании 16 февраля 2022 года диссертационный совет принял решение: за решение актуальной проблемы современной кардиологии – создание научной платформы для подготовки практических рекомендаций, учитывающих индивидуальные половозрастные градации риска смерти, путем трансляции результатов проспективного эпидемиологического исследования в разработку персонализированных прогностических алгоритмов оценки выживаемости городского населения ≥ 55 лет, имеющей существенное значение для практической медицины и позволит увеличить продолжительность здоровых лет жизни населения страны, присудить Имаевой А.Э. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 17 докторов наук по специальности 3.1.20 (Кардиология), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корр. РАН



Драпкина Оксана Михайловна

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Бочкарева Елена Викторовна

«17» февраля 2022 г.