

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

по научной работе и инновациям

доктор медицинских наук, доцент

Мирзаев К.Б.

2024 год



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия**

непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Курение как значимый клинико-прогностический фактор эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертензии при беременности» выполнена на кафедре терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Рублевская Алина Сергеевна с 01 сентября 2017 г. по 31 августа 2020 г. обучалась в очной аспирантуре по специальности 3.1.18. Внутренние болезни на кафедре терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 08 февраля 2018 г. по 13 октября 2021 г. работала врачом-терапевтом общебольничного персонала клинического родильного дома Государственного

автономного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Новокузнецкий перинатальный центр». С 14 октября 2021 г. по настоящее время работает в Новокузнецком филиале государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кузбасском клиническом кардиологическом диспансере имени академика Л.С. Барбараша в должности врача-кардиолога отделения неотложной кардиологии. С 1 ноября 2023 г. по настоящее время работает на 0,25 ставки ассистентом кафедры терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В 2014 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Кемеровская государственная медицинская академия министерства здравоохранения Российской Федерации г. Кемерово по специальности лечебное дело.

В 2020 году Рублевская Алина Сергеевна закончила обучение в аспирантуре по специальности 3.1.18. Внутренние болезни в Новокузнецком государственном институте усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 37 от 01.02.2024 года выдана Новокузнецким государственным институтом усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – Бичан Николай Андреевич, доктор медицинских наук, профессор. Основное место работы: заведующий кафедрой терапии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения проведена оценка выполненной соискателем работы и принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа «Курение как значимый клинико-прогностический фактор эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертензии при беременности» посвящена проблеме курения и артериальной гипертензии у беременных женщин.

Наиболее ценным результатом работы оказалось выявление связи сочетания таких факторов, как курения и АГ со значимым снижением концентрации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, как маркера эндотелиальной дисфункции), что способно усовершенствовать прогноз в отношении осложнений беременности и родов со стороны матери, плода и новорожденного.

Основной клинический вывод автора заключается в том, что проведение «Школы по борьбе с курением у беременных» позволяет уменьшить количество выкуриваемых сигарет у первобеременных молодого возраста. При этом групповая форма профилактического консультирования в стационаре, была эффективнее индивидуального профилактического консультирования беременных в условиях амбулаторно-поликлинической службы.

Таким образом, диссертационную работу «Курение как значимый клинико-прогностический фактор эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертензии при беременности», следует признать завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная задача по совершенствованию возможности профилактики осложнений беременности и родов как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного.

Результаты выполненной работы могут быть использованы в клинической практике для активного выявления курящих беременных женщин с малых сроков

беременности, а лучше на этапе планирования беременности и использования работы «Школы по борьбе с курением у беременных».

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимала непосредственное участие в разработке идеи и постановке задач диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Соискателем лично проведено наблюдение и анализ историй болезни беременных терапевтического отделения и отделения экстрагенитальной патологии ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», амбулаторных карт беременных, историй родов 670 женщин (312 с артериальной гипертонией и 358 здоровых беременных). Автором лично разработан опросник беременных, проведен опрос и анализ 670 беременных на предмет выявления факта табакокурения. Автором лично проведено 207 измерений измерения уровня выдыхаемого угарного газа (CO) с помощью газоанализатора Micro CO.

Соискателем совместно с руководителем и сотрудником кафедры лабораторной диагностики НГИУВ-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России разработан метод определения эндотелиальной дисфункции у курящих беременных с артериальной гипертонией (АГ) с помощью определения эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) иммуноферментным методом, который защищен патентом №2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией».

Диссертант совместно с руководителем разработала и апробировала на практике методическое пособие по организации и проведению школы по борьбе с курением у беременных.

Таким образом, Алина Сергеевна принимала непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах исследования: проектирование, проведение исследования, обсуждение и публикация полученных результатов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные результаты и выводы обоснованы достаточным объемом выборки исследуемых групп (312 беременных женщин с артериальной гипертонией и 358 здоровых беременных) и использованием современных аналитических, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования пациенток, а также применением современных прикладных статистических программ. В основу настоящего диссертационного исследования были заложены принципы доказательной медицины. Статистический анализ проводился с помощью лицензированной статистической программы SPSS Statistics Version 22. Различия и связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таким образом, оценка и математический анализ полученных соискателем результатов проведенных исследований, позволяют сделать вывод о достоверности и обоснованности предложенного способа диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией, эффективности работы школы по борьбе с курением у беременных и рекомендовать их для внедрения в клиническую практику.

Проведение диссертационного исследования «Курение как значимый клиничко-прогностический фактор эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертонии при беременности» одобрено Комитетом по этике научных исследований НГИУВ-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол от 26 декабря 2017 года № 88).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета НГИУВ - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 12 декабря 2017 года, протокол № 34.

Достоверность полученных результатов подтверждается также актом проверки первичного материала (утвержден 10 октября 2023 года).

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований

При проведении соискателем диссертационного исследования установлена более высокая распространенность курения среди беременных с хронической

артериальной гипертонией (ХАГ) в представленной выборке: курили 20% беременных с АГ и 13% беременных без нее в сравнении с данными в литературе.

Проанализирована роль различных факторов риска (ФР) в развитии ХАГ у беременных. Выявлено, что наиболее значимым ФР у беременных является ожирение, при котором относительный шанс (ОШ) развития АГ повышается в 12 раз, второе место занимает наследственная отягощенность (ОШ повышается в 6,9 раза), третье место занимает курение, при наличии которого ОШ повышается в 4,6 раза. Сочетание ФР многократно повышало шанс развития АГ. При этом сочетание курения с ожирением ОШ АГ повышался в 33 раза, а с наследственной отягощенностью – в 27,7 раза, с возрастом старше 33 лет – в 14,1 раза.

Впервые разработан метод определения эндотелиальной дисфункции (ЭД) у беременных с АГ, защищенный патентом № 2767927 «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией».

Впервые проведен сравнительный анализ связи АГ и курения с развитием ЭД и осложнений у беременных. Показано, что курение имеет более выраженную связь с ЭД у беременных, чем умеренная АГ. Авторы впервые установили зависимость АГ от интенсивности курения. Так, при индексе пачка/лет (ИПЛ) >10 шанс развития АГ у беременных повышался до 13, тогда как при ИПЛ <10 ОШ составлял только 2,6.

Выявлена статистически значимая обратная корреляция ($r_s = -0,57$, $p = 0,003$) между концентрацией eNOS и индексом курильщика: чем выше индекс пачка/лет (ИПЛ), тем ниже концентрация eNOS. Было установлено, что у беременных на развитие ЭД оказывает влияние длительность АГ, а не степень повышения АД.

Установлено, что сочетание курения и АГ ассоциировано с более значимым снижением концентрации eNOS (маркера ЭД), при этом регистрируется больше осложнений со стороны матери и плода, чем каждый из этих отдельных факторов.

В работе показана необходимость определения eNOS при обследовании беременных женщин, которые курят и/или имеют артериальную гипертонию. При этом снижение eNOS ассоциируется с осложнениями со стороны матери и плода.

Выявлена эффективность разработанного метода группового консультирования «Школы по борьбе с курением у беременных». При этом

установлено уменьшение потребления сигарет у 50% первобеременных молодого возраста, имеющих стаж курения до пяти лет. Внедрение в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений группового консультирования в рамках «Школы по борьбе с курением у беременных» позволит мотивировать женщин на отказ от курения, тем самым позволит уменьшить осложнения у беременных и плода, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры терапии и кафедры акушерства и гинекологии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Полученные результаты применяют в работе клинических роддомов № 1 и № 2 г. Новокузнецка, родильного дома г. Мыски, женских консультаций ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1».

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Полученные результаты расширяют возможности и перспективы дальнейших исследований в данном направлении другими научными коллективами.

Данные о том, что курение и особенно его сочетание с артериальной гипертензией, связано с более выраженным снижением eNOS (маркера эндотелиальной дисфункции) имеют фундаментальное значение.

По результатам ретроспективного анализа историй родов выявлено неблагоприятное влияние курения на перинатальный исход, на основании этого на этапе планирования беременности и/или ее малых сроках необходимо активно выявлять курящих беременных и проводить групповое консультирование по разработанной эффективной методике «Школы по борьбе с курением у беременных».

Ценность диссертационной работы обусловлена возможностью практического применения полученных результатов в работе женских консультаций, родильных отделений и отделений экстрагенитальной патологии беременных.

Соответствие диссертации требованиям, установленным в п. 14 Положения о присуждении ученых степеней

В соответствии со справкой об оригинальности выполненной в системе Антиплагиат.структура установлено, что «уникальный (не совпадающий ни с какими источниками) текст, в проверяемом документе составляет 85,47%, оставшийся 14,53% соответствует использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т. п. Результаты проверки: отсутствие неправомерных заимствований в тексте проверенного документа позволяет считать его **оригинальным**».

Научная специальность, которой соответствует диссертация:

Диссертация Рублевской Алины Сергеевны по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки). В частности п. 1 «Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний»; п. 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований»; п. 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов»; п. 4 «Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия».

Полнота изложения материалов диссертации в работах опубликованных соискателем ученой степени

По материалам диссертационного исследования Рублевской Алины Сергеевны опубликовано 18 печатных работ, в том числе 1 статья в издании,

входящем в международные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science, а также 2 в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией, патент на изобретение.

Наиболее полно результаты диссертационной работы отражены в следующих публикациях:

1. Рублевская, А. С. Возможные генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертонии при табакокурении / Н. В. Мальцева, А. Ш. Смирнова, А. С. Рублевская, Н.А. Бичан // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1. – С. 4-10. 7 с./ 1,8 с., ИФ – 1,462

2. Рублевская, А. С. Роль факторов риска артериальной гипертонии у беременных / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская, А. Е. Власенко [и др., всего 5 чел.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №. 1. – С. 15-22. 8 с./ 1,6 с., ИФ - 0,967

3. Рублевская, А. С. Изменения эндотелиальной NO-синтазы у беременных с хронической артериальной гипертонией и курением / Н. А. Бичан, А. С. Рублевская, Н. В. Мальцева [и др., всего 5 чел.] // Медицина в Кузбассе. – 2021. – Т. 20, №. 3. – С. 55–60. 5 с./ 1с., ИФ – 0,581

Патент №2767927 от 22.03.2022 г. «Способ диагностики эндотелиальной дисфункции у курящих беременных женщин с артериальной гипертонией» / Бичан Н. А, Рублевская А. С., Осокина В. Р.; Бюл. № 9. – 8 с.

В научных работах соискателя в полном объёме изложены основные положения, выносимые на защиту, выводы и обсуждения диссертационного исследования.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических мероприятиях:

- Научно-практические конференции молодых ученых НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Новокузнецк, 2016 г., 2018 г., 2020 г., 2022 г.;
- VII научно-практическая сессия молодых ученых Кузбасса «Наука – практике», Кемерово, 2017 г.;
- IX и X конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное», Москва, 2018-2020 г. г.;

- VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 2019 г.;
- Российский национальный конгресс кардиологов, Екатеринбург, 2019 г.;
- VIII съезд кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии», Кемерово, 2019 г.;
- VII съезд терапевтов Сибири, Новосибирск, 2020 г.;
- Ежегодный Всероссийский научно-практическая конференция «Кардиология на марше», Москва, 2021 г.;
- ESC CONGRESS, Amsterdam, Netherlands, 2021 г.;
- XI Международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 2022 г.;
- Российские дни сердца, Санкт-Петербург, 2022 г.;
- Международный конгресс «Междисциплинарные аспекты реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях», Кемерово, 2022 г.;
- Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 2023 г.;
- X Съезд кардиологов Сибирского федерального округа, Иркутск, 2023 г.

Опубликованные работы и автореферат диссертации полностью отражают основные научные результаты, положения и выводы диссертационного исследования.

Диссертация «Курение как значимый клинико-прогностический фактор эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертензии при беременности» Рублевской Алины Сергеевны по специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки) представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научно-практической задачи – установление отрицательной роли курения в развитии эндотелиальной дисфункции у беременных с артериальной гипертензией.

Работа полностью соответствует требованиям п.п. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Курение как значимый клинико-прогностический фактор эндотелиальной дисфункции и хронической артериальной гипертензии при беременности» Рублевской Алины Сергеевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18.

Внутренние болезни (Медицинские науки).

Заключение принято 13 февраля 2024 года на расширенном заседании кафедры терапии, кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, кафедры гигиены, эпидемиологии и ЗОЖ, кафедры кардиологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 16 человек из них докторов наук – 10 человек, в том числе докторов медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни – 3 человека, кандидатов медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни – 3 человека.

Результаты голосования: «ЗА» – 16 чел., «ПРОТИВ» – 0 чел., «ВОЗДЕРЖАЛИСЬ» – 0 чел., протокол № 1 от 13 февраля 2024 г.

Председатель заседания:
Алексеева Наталья Сергеевна
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой общей врачебной практики
и поликлинической терапии

Согласна на обработку персональных данных _____

Подпись доктора медицинских наук, доцента Алексеевой Натальи Сергеевны
заверяю



Лиханова Мария Анатольевна
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Ученый секретарь

Адрес: Кемеровская область 654000 г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5 Телефон
приемной директора (3843) 45-48-73, факс (3843) 45-42-19
e-mail: postmastergiduv@rambler.ru

**Информация о лице, утвердившем Заключение ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России:**

Мирзаев Карин Бадавиевич, доктор медицинских наук, доцент

Основное место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Проректор по научной работе и инновациям

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об
определении состава информации о государственной научной аттестации для
включения в федеральную информационную систему государственной научной
аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю



Подпись проректора по научной работе и инновациям, доктора медицинских
наук, доцента Мирзаева Карина Бадавиевича заверяю:



Неботарева Татьяна Александровна
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
Учёный секретарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

E-mail: rmapo@rmapo.ru

www.rmapo.ru