

**Письменный отзыв официального рецензента на диссертационную работу докторанта Шукимбаевой Айнура Маратовны на тему: «Сердечно-сосудистая патология у пациентов, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина»**

| №<br>п/п | Критерии                                                                                                             | Соответствие критериям (подчеркнуть один из вариантов ответа)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Обоснование позиции официального рецензента (замечания выделить курсивом)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.       | Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам | <p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы);</p> <p>2) диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы);</p> <p>3) <u>диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление).</u></p> | <p>Диссертационная работа Шукимбаевой Айнура Маратовны посвящена изучению сердечно-сосудистой патологии у пациентов, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами. Исследование соответствует приоритетному направлению развития науки Республики Казахстан, связанному с охраной здоровья населения, развитием персонализированной медицины и профилактикой социально значимых заболеваний, в частности вопросам общественного здоровья, наркологии и кардиологии. Актуальность темы определяется устойчивым ростом распространенности новых психоактивных веществ, его медико-социальными последствиями и недостаточной изученностью их влияния на сердечно-сосудистую систему. Исследование согласуется с государственными программами по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с наркозависимостью.</p> <p>Работа вносит существенный вклад в развитие наркологии, кардиологии и клинической токсикологии. Автором впервые в Казахстане проведено комплексное изучение сердечно-сосудистых нарушений у лиц, злоупотребляющих НПВ, в различные периоды наркотизации, что позволило расширить существующие представления о механизмах формирования кардиотоксических осложнений и факторах риска неблагоприятных исходов, восполняет дефицит о кардиотоксических эффектах НПВ. Полученные результаты формируют научную основу для разработки прогностических моделей и диагностических алгоритмов.</p> |
| 2.       | Важность для науки                                                                                                   | <p>Работа <u>вносит/не</u> вносит существенный вклад в науку, а ее важность <u>хорошо раскрыта/не</u> раскрыта.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

### 3. Принцип самостоятельности

Уровень самостоятельности:

- 1) высокий;
- 2) средний;
- 3) низкий;
- 4) самостоятельности нет.

4.1 Обоснование актуальности диссертации:

- 1) обоснована;
- 2) частично обоснована;
- 3) не обоснована.

4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации:

- 1) отражает;
- 2) частично отражает;
- 3) не отражает.

### 4. Принцип внутреннего единства

4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации:

- 1) соответствуют;
- 2) частично соответствуют;
- 3) не соответствуют.

4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны:

- 1) полностью взаимосвязаны;
- 2) взаимосвязь частичная;
- 3) взаимосвязь отсутствует.

Докторантом самостоятельно сформирована программа исследования, проведен сбор клинического материала, анализ архивных данных и результатов инструментальных исследований (566 историй болезни и проспективные наблюдения пациентов), выполнена статистическая обработка данных с использованием современных методов доказательной медицины. Полученные результаты обобщены, интерпретированы и представлены в виде научных выводов и практических рекомендаций.

В последние годы новые психоактивные вещества приобрели широкое распространение как в мире, так и в странах Центральной Азии. Несмотря на высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, сведения о клинических проявлениях кардиотоксичности НПВ остаются ограниченными, особенно в абстинентный и постабстинентный периоды. Это определяет необходимость проведения подобных исследований.

Содержание диссертации полностью соответствует заявленной теме. Все разделы логически взаимосвязаны и последовательно раскрывают поставленную цель исследования – от анализа литературных данных до разработки алгоритма ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений

Цель и задачи исследования полностью взаимосвязаны между собой, направлены на решение актуальной научной проблемы и соответствуют теме диссертации.

Все разделы диссертации имеют четкую структуру и логическую последовательность. Методы адекватны поставленным задачам (клинические, лабораторные, инструментальные, статистические). Полученные результаты последовательно вытекают из проведенного анализа, отражены в обсуждении, выводах и практических

рекомендациях, что свидетельствует о внутреннем единстве исследования. Работа имеет четкую композицию (введение, обзор, методы, результаты, заключение).

4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями:

- 1) критический анализ есть;
- 2) анализ частичный;
- 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов;
- 4) анализ отсутствует.

Автором проведен критический анализ отечественных и зарубежных исследований по проблеме кардиотоксичности психоактивных веществ. Разработанный алгоритм ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений основан на выявленных клинико-диагностических предикторах и аргументирован результатами собственного исследования. Предложенные решения сопоставлены с существующими подходами и имеют практическую направленность.

Впервые в Республике Казахстан изучена структура сердечно-сосудистых нарушений у потребителей новых психоактивных веществ в различные периоды наркотизации, проведено сравнение с группой опиоидной зависимости и выявлены различия, составлен клинический кардиоваскулярный портрет пациента, злоупотребляющего новыми психоактивными веществами, разработан алгоритм ранней диагностики, дана оценка рисков летальности и проведен их анализ.

Выводы диссертации являются частично новыми, поскольку часть полученных результатов подтверждает и развивает уже существующие научные представления о кардиотоксическом воздействии новых психоактивных веществ, тогда как ряд положений получен впервые. В частности, ранее в литературе были описаны электрофизиологические нарушения и удлинение интервала QT как фактор риска развития жизнеугрожающих аритмий, однако автором впервые для исследуемой популяции потребителей новых психоактивных веществ определено пороговое значение  $QTc \geq 415$  мс, ассоциированное с повышенным риском летального исхода.

5.1 Научные результаты и положения являются новыми?

- 1) полностью новые;
- 2) частично новые (новыми являются 25-75%);
- 3) не новые (новыми являются менее 25%).

## 5. Принцип научной новизны

5.2 Выводы диссертации являются новыми?

- 1) полностью новые;
- 2) частично новые (новыми являются 25-75%);
- 3) не новые (новыми являются менее 25%).

5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:

- 1) полностью новые;
- 2) частично новые (новыми являются 25-75%);
- 3) не новые (новыми являются менее 25%).

6. Обоснованность основных выводов

Все основные выводы основаны/не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research (квалитатив ресеч) и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам).

7. Основные положения, выносимые на защиту

Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности:

7.1 Доказано ли положение?

- 1) доказано;
- 2) скорее доказано;
- 3) скорее не доказано;
- 4) не доказано;

Разработанный автором алгоритм ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений является частично новым и научно обоснованным инструментом практического здравоохранения. В его основе лежат известные клинические подходы к выявлению кардиотоксичности, включая оценку удлинения интервала QT как маркера риска жизнеугрожающих нарушений ритма. Вместе с тем автором впервые показано, что для пациентов, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами, существенное прогностическое значение имеет не только удлинение интервала QTc, но и факт так называемого «марафонного» употребления НПВ продолжительностью более 7 суток. Включение данного предиктора в разработанный алгоритм позволяет более точно выделять пациентов с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений и своевременно проводить необходимые профилактические и лечебно-диагностические мероприятия.

Основные выводы диссертации основаны на достаточном объеме клинического материала и современных методах статистической обработки данных. Использование методов регрессионного анализа, псевдорандомизации выборки и логистического моделирования обеспечивает высокую степень достоверности полученных результатов. Результаты согласуются с известными данными литературы и подтверждаются собственными наблюдениями автора.

*1. У пациентов, злоупотребляющих НПВ, на всех этапах наркотизации имеются признаки поражения сердечно-сосудистой системы гипертензионного, аритмогенного, кардиотоксического характера, тяжесть которых определяется стажем наркотизации, уровнем толерантности и «марафонным» употреблением.*

7.1 Доказано ли положение? – Доказано.

5) в текущей формулировке проверить доказанность положения невозможно.

7.2 Является ли тривиальным?

1) да;

2) нет;

3) в текущей формулировке проверить тривиальность положения невозможно.

7.3 Является ли новым?

1) да;

2) нет;

3) в текущей формулировке проверить новизну положения невозможно.

7.4 Уровень для применения:

1) узкий;

2) средний;

3) широкий;

4) в текущей формулировке проверить уровень применения положения невозможно.

7.5 Доказано ли в статье?

1) да;

2) нет;

3) в текущей формулировке проверить доказанность положения в статье невозможно.

Положения отражают ключевые результаты исследования, такие как, наличие кардиотоксического эффекта НПВ, различия между НПВ и традиционными наркотиками, эффективность предложенного диагностического алгоритма. Положение подтверждено результатами клинического, лабораторного, электрокардиографического и эхокардиографического обследования пациентов в различные периоды наркотизации. Установлена связь выраженности сердечно-сосудистых нарушений с длительностью употребления, уровнем толерантности и особенностями наркотизации, включая «марафонное» употребление НПВ.

7.2 Является ли тривиальным? – Нет.

Положение не является тривиальным, поскольку отражает комплексный характер сердечно-сосудистых нарушений у потребителей НПВ и демонстрирует влияние специфических особенностей наркотизации на тяжесть кардинальных осложнений.

7.3 Является ли новым? – Да.

Новизна положения заключается в том, что впервые в Казахстане проведена комплексная оценка сердечно-сосудистых нарушений у потребителей НПВ на различных этапах наркотизации с учетом стажа употребления, уровня толерантности и «марафонного» потребления.

7.4 Уровень применения – Широкий.

Полученные результаты могут быть использованы в практике кардиологов, психиатров-наркологов, токсикологов и врачей неотложной помощи.

7.5 Доказано ли в статье? – Да.

Положение отражено в опубликованных научных статьях автора: «Cardiac manifestations of post-acute withdrawal syndrome from a history of synthetic cathinone and opioid use», The Medical Journal of Malaysia Vol 79, 6, pp 703-707 2024, Scopus 46%, Q3. «Острые кардинальные проявления

синтетических катинонов», Фармация Казахстана 2. С. 143-148, 2023, doi 10.53511/PHARMKAZ.2023.91.38.019. «Кардиальные проявления у пациентов, злоупотребляющих синтетическими катинонами, в абстинентный и постабстинентный периоды», Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицинской науке и здравоохранении», посвященная всемирному дню науки и 70-летию НАО «Медицинский университет Семей», 10 ноября 2023 года, г. Семей, РК, стр. 154-155.

*2. Для пациентов, злоупотребляющих НПВ характерны острые электрофизиологические изменения, опиоиды – хронические структурно-функциональные нарушения. Установлено, что употребление НПВ ассоциировано с более высокой летальностью по сравнению с опиоидной зависимостью.*

7.1 Доказано ли положение? – Доказано.

Положение основано на результатах сравнительного анализа групп потребителей НПВ и опиоидов, включавшего оценку клинических данных, ЭКГ, ЭхоКГ и показателей летальности. Полученные различия подтверждены статистической обработкой данных.

7.2 Является ли тривиальным? – Нет.

Несмотря на известную кардиотоксичность различных психоактивных веществ, различия между острыми электрофизиологическими нарушениями при НПВ и хроническими структурно-функциональными изменениями при опиоидной зависимости ранее изучены недостаточно.

7.3 Является ли новым? – Да.

Новизна положения заключается в выявлении различий в характере сердечно-сосудистых нарушений у потребителей НПВ и опиоидов, а также в установлении более высокой летальности среди пациентов, злоупотребляющих НПВ.

#### 7.4 Уровень применения – Широкий.

Результаты имеют практическое значение для специалистов, занимающихся диагностикой, лечением и диспансерным наблюдением наркологических пациентов.

#### 7.5 Доказано ли в статье? – Да.

Положение отражено в опубликованных научных статьях автора и подтверждено результатами проведенного исследования: «Cardiac manifestations of post-acute withdrawal syndrome from a history of synthetic cathinone and opioid use», The Medical Journal of Malaysia Vol 79, 6, pp 703-707 2024, Scopus 46%, Q3. «Сердечно-сосудистые нарушения при различных видах современных химических зависимостей: сравнительный анализ рутинных лабораторно-инструментальных показателей», Наука и здравоохранение 4 (Т.24). С. 108-114, 2022, doi 10.34689/SH.2022.24.4.014

*3. Алгоритм позволяет проводить ранний диагностический поиск неблагоприятных кардиальных осложнений в группе НПВ, а также выявлять начальные проявления кардиотоксичности на основе ключевых предикторов сердечно-сосудистых осложнений.*

#### 7.1 Доказано ли положение? – Доказано.

Положение подтверждено результатами исследования, в ходе которого были выделены ключевые предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая удлинение интервала QTc и «марафонное» употребление НПВ продолжительностью более 7 суток. На основании полученных данных разработан алгоритм ранней диагностики кардиальных осложнений.

#### 7.2 Является ли тривиальным? – Нет.

Положение не является тривиальным, поскольку помимо известных маркеров кардиотоксичности учитывает специфические для потребителей НПВ факторы риска, влияющие на вероятность развития жизнеугрожающих осложнений.

1) да.  
2) нет

1) да;  
2) нет

1) да.

Ключевым моментом является разработка алгоритма выявления не только острейших нарушений, но и учет особенностей маркера в частности катехоламинов у потребителей НВ более 7 лет как фактора риска развития неблагоприятного прогноза.

Алгоритм может применяться и газрологических, токсикологических, кардиологических стационарах, а также в отделениях интенсивной помощи.

Разработанный алгоритм и его научное обоснование представлены в публикациях автора и международной конференции по правам человека и надежде метаматематических рекомендаций.

|                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2) нет.                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 8.4 Важные утверждения <u>подтверждены/частично</u> подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу.                              | Основные положения работы подтверждены ссылками на современную научную литературу.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 8.5 Используемые источники литературы <u>достаточны/не</u> достаточны для литературного обзора.                                                                        | Количество и качество использованных литературных источников являются достаточными для всестороннего анализа исследуемой проблемы.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 9.1 Диссертация имеет теоретическое значение:<br>1) да;<br>2) нет.                                                                                                     | Диссертация имеет существенное теоретическое значение, поскольку расширяет представления о клинических проявлениях и механизмах сердечно-сосудистых нарушений при употреблении НПВ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике:<br>1) да;<br>2) нет.                       | Работа имеет высокую практическую значимость. Полученные результаты могут использоваться в работе кардиологов, психиатров-наркологов, токсикологов и врачей неотложной помощи для раннего выявления кардиотоксических осложнений.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 9.3 Предложения для практики являются новыми:<br>1) полностью новые;<br>2) <u>частично новые</u> (новыми являются 25-75%);<br>3) не новые (новыми являются менее 25%). | Предложения для практического здравоохранения являются частично новыми. В основе разработанного алгоритма лежат известные клинические подходы к раннему выявлению нарушений ритма и оценке интервала QT, широко используемые в кардиологической практике. Вместе с тем автором впервые для пациентов, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами, определены специфические предикторы неблагоприятного прогноза, включая удлинение интервала QTc более 415 мс и «марафонное» употребление НПВ продолжительностью более 7 суток. Учет указанных факторов в алгоритме ранней диагностики позволяет повысить эффективность выявления пациентов группы высокого риска и своевременно проводить профилактические и лечебно-диагностические мероприятия. Практическая значимость разработанных рекомендаций подтверждена авторскими свидетельствами, актами внедрения и методическими рекомендациями. |

## 9 Принцип практической ценности

|     |                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10. | Качество написания и оформления                                                                                                                                                                             | <p>Качество академического письма:</p> <p>1) <u>высокое</u>;</p> <p>2) среднее;</p> <p>3) ниже среднего;</p> <p>4) низкое.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Диссертация написана грамотным научным языком, логическим изложением, хорошо структурирована, имеет достаточное количество таблиц и рисунков, корректный научный стиль и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным исследованиям на соискание степени доктора философии (PhD).</p> |
| 11. | Замечания к диссертации                                                                                                                                                                                     | <p>Относительно небольшое число пациентов, обследованных в период острой интоксикации, несколько ограничивает возможности экстраполяции полученных результатов.</p> <p>Подробнее представить ограничения исследования.</p> <p>Представляло бы дополнительный научный интерес проведение более длительного проспективного наблюдения за пациентами для оценки отдаленных сердечно-сосудистых исходов.</p>                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 12. | Научный уровень статей докторанта по теме исследования (в случае защиты диссертации в форме серии статей официальные рецензенты комментируют научный уровень каждой статьи докторанта по теме исследования) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 13. | Решение официального рецензента (согласно пункту 28 настоящего Типового положения)                                                                                                                          | <p>Диссертационная работа Шукимбаевой Айнура Маратовны на тему «Сердечно-сосудистая патология у пациентов, злоупотребляющих новыми психоактивными веществами» является завершенным самостоятельным научным исследованием, содержащим новые научно обоснованные результаты, имеющие существенное значение для медицины. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 – «Медицина», а ее автор заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Официальный рецензент:

к. м. н., профессор, заведующая кафедрой «Семейной медицины №2»  
 НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Казахстан.



Керимкулова А.С.

