

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Барбараш Ольги Леонидовны на диссертацию Шишкиной Екатерины Андреевны «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться в числе ведущих причин заболеваемости и смертности населения большинства развитых стран. Реализация Федеральной программы, направленной на повышение доступности современных лечебно-диагностических технологий больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на протяжении последних десятилетий позволила добиться снижения уровня смертности от острых форм ИБС – первичного и повторного инфаркта миокарда (ИМ) – на 13,9%. Однако, несмотря на наметившиеся положительные тенденции, коэффициент смертности от ИМ остается высоким. К тому же, ИМ неизменно ассоциируется со значительным экономическим ущербом, 90% которого обусловлено преждевременной инвалидизацией и смертностью трудоспособного населения Российской Федерации.

Данные современной отечественной и зарубежной статистики свидетельствуют о существенном расширении возрастного диапазона при ИМ. С одной стороны, увеличение продолжительности жизни населения сказывается на высокой доле пациентов пожилого и старческого возраста. С другой, многие исследователи и клиницисты отмечают «омоложение» ИМ. Несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс развития ишемии миокарда в когорте больных молодого и среднего возраста (трудоспособного возраста) имеет свои особенности. Инфаркт миокарда в возрастных группах различается по степени влияния предшествующих факторов риска. Существуют особенности и клинической манифестации острого коронарного синдрома, коморбидного фона, что определяет неоднородность в оценке прогноза данной категории пациентов и подходы к управлению рисками неблагоприятных исходов заболевания.

В этой связи проведенное диссертантом комплексное исследование, посвященное изучению патогенетических факторов, определяющих развитие ИМ и его осложнений в когорте пациентов трудоспособного возраста, представляет несомненный интерес, как в теоретическом, так и в практическом плане, во многом

определяя решение сложных и насущных прикладных задач современной кардиологии.

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

Обоснованность и достоверность полученных в ходе исследования результатов не вызывает сомнений, базируется на адекватно поставленных задачах, большом объеме наблюдений, применении современных методов инструментальной и лабораторной диагностики, высоком научно-методическом уровне статистического анализа.

Целью диссертационного исследования явилось определение клиничко-патогенетических закономерностей возникновения ИМ и предикторов его неблагоприятного прогноза у пациентов молодого и среднего возраста. В соответствии с целью Шишкиной Е.А. грамотно сформулированы задачи исследования. Методологически подход, избранный автором, представляется адекватным для решения поставленных задач.

Дизайн работы оптимален для реализации цели исследования. Объем наблюдений достаточен – 424 человека для первого этапа и 210 человек – для второго. Автором выполнен предварительный расчет выборки для достижения заложенной мощности исследования.

Работа проведена на высоком методическом уровне с исследованием генетических, ангиографических, эхокардиографических и лабораторных параметров, предрасполагающих к развитию ИМ и его неблагоприятных исходов. Грамотная статистическая обработка с использованием параметрических и непараметрических методов позволяет считать обобщения автора правомерными.

Результаты исследования, полученные Шишкиной Е.А., проанализированы в полной мере, представлены в работе последовательно. Диссертация характеризуется внутренней логикой. Основные научные положения, выносимые на защиту, ориентированы на раскрытие содержания выполненной диссертационной работы и полностью раскрывают содержание поставленных задач. Выводы и практические рекомендации изложены последовательно и логично вытекают из полученных результатов.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе, подтверждаются как достаточным объемом исследования, так и использованным комплексным методологическим подходом, обеспеченным широким арсеналом средств современного клинического, лабораторно-инструментального обследований и статистического анализа. Полученные новые данные критически интерпретированы в контексте последних результатов отечественных и зарубежных исследований, обсуждены и обработаны адекватными

статистическими методами. В представленном дизайне отражены все этапы проведенной работы.

Несомненную научную новизну представляет собственная научная концепция о развитии ИМ и его осложнений у больных молодого и среднего возраста, сформулированная автором в результате проведенного комплексного анализа традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующих нозологий, лабораторных и генетических параметров.

Впервые продемонстрировано, что пациенты с ИМ трудоспособного возраста характеризуются средним уровнем коморбидности. Впервые получены данные, указывающие на наличие возрастных и гендерных особенностей структуры сопутствующих заболеваний у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Определено, что при значении индекса Чарлсон ≥ 2 риск развития повторных коронарных событий увеличивается в 2,5 раза, а значение индекса Чарлсон ≥ 4 достоверно ассоциировано с постгоспитальной летальностью.

Впервые аргументирована целесообразность определения генетических вариантов полиморфизма генов TNF- α (G4682A) и eNOS (Glu298Asp) у больных молодого и среднего возраста с целью определения риска развития ИМ в данной когорте пациентов, установлены ассоциации минорного аллеля T и C/T генотипа гена AGT с риском возникновения сердечной недостаточности ишемической этиологии в постинфарктном периоде.

Безусловным достоинством диссертации является разработка с применением метода регрессионного анализа математических моделей, позволяющих с высокой степенью вероятности прогнозировать риск развития постгоспитальной летальности и повторных коронарных событий.

Работу характеризует квалифицированное обсуждение полученных результатов, свидетельствующее о глубоком понимании изучаемой проблемы и владении полученным материалом.

Оценка практической значимости

Полученные результаты и выдвинутые автором положения имеют непосредственное значение для практической медицины. Автором определены прогностические факторы повторных коронарных событий и постгоспитальной летальности. В работе продемонстрирована необходимость расчета индекса коморбидности Чарлсон, доказавшего свою прогностическую значимость, в группе пациентов трудоспособного возраста. Определена совместная диагностическая значимость гипергомоцистеинемии и повышения уровня TNF- α для формирования систолической дисфункции миокарда в подостром периоде инфаркта миокарда. В работе показано, что определение вариантов полиморфизма генов eNOS (Glu298Asp) и TNF- α может рассматриваться в качестве дополнительных факторов риска развития ИМ в когорте пациентов трудоспособного возраста.

Персонализированный подход к профилактике повторных коронарных событий предполагает желательность генетического анализа для определения полиморфных маркеров rs 2070744 гена eNOS.

Для практического здравоохранения представлен алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов в течение первого постгоспитального года для обсуждаемой категории больных, который включает следующие операционные характеристики: нейтрофильно-лейкоцитарный индекс $\geq 4,5$; уровень гемоглобина ≤ 130 г/л; фракцию выброса левого желудочка $\leq 40\%$. Предлагаемая автором методика прогнозирования проста, доступна, легко воспроизводима, не требует дополнительных экономических затрат. Полученные результаты научного исследования могут быть использованы при разработке программ первичной и вторичной профилактики ИМ у больных трудоспособного возраста.

Таким образом, полученные в работе данные и разработанная концепция имеют несомненную практическую значимость как для текущих потребностей системы оказания медицинской помощи больным с ИМ, так и для дальнейшего развития фундаментальных исследований в данной области.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 337 наименований работ, из которых – 122 отечественных и 215 иностранных источников. Иллюстративный материал включает 52 таблицы и 48 рисунков. Объем диссертации достаточный и составляет 272 страницы компьютерного текста.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы исследования, четко сформулирована цель, представлены задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Резюмируя приведенные данные, автор подчеркивает, что несмотря на достаточное количество исследований, характеризующих этиопатогенез ИМ в целом, остается открытым вопрос о значимости тех или иных традиционных факторов риска в формировании ИМ у пациентов молодого и среднего возраста и существует необходимость создания оригинальных статистических моделей стратификации риска у больных ИМ молодого и среднего возраста с использованием «новых» генетических и биохимических маркеров.

Глава «Материалы и методы» содержит общую характеристику групп исследования. Диссертационную работу положительно характеризует рациональный дизайн, а также четко сформулированные критерии включения и невключения в исследование. Для реализации цели и задач исследования автором использован комплексный методологический подход. Описаны примененные в работе статистические методики программные средства обработки данных.

Результаты собственных исследований представлены в четырех главах и представляют детальное описание полученных автором собственных данных, выявленных взаимосвязей и тенденций. Материал изложен последовательно, понятно и хорошо воспринимается при чтении. Текст диссертации иллюстрирован достаточным количеством таблиц, содержащих статистически обработанные данные, и рисунков. Каждая глава заканчивается промежуточным резюме, облегчающим восприятие материала.

В «Заключении» обобщаются и интерпретируются основные результаты исследования. При этом собственные результаты и их трактовка сопоставляются с литературными данными, данные квалифицированно обсуждены в контексте последних достижений смежных отечественных и зарубежных исследований.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и поставленным в диссертационном исследовании задачам. При этом особенно важное практическое значение имеют выработанные в диссертационной работе рекомендации по оценке риска отдаленных неблагоприятных событий у пациентов ИМ трудоспособного возраста.

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями соответствующего государственного стандарта. Автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования.

Автором опубликовано 31 научная работа, в том числе – 16 статей в российских и зарубежных рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК для публикации результатов исследований по докторским диссертациям, 2 монографии. Получены две приоритетные справки на два патента.

В целом оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, следует отметить некоторые ограничения исследования, которые могут быть рассмотрены как перспективы дальнейших исследований обозначенной проблемы. Во-первых, ограничением работы является выбор возрастных групп для оценки особенностей развития ИМ. Наиболее ярко особенности развития ИМ в трудоспособном возрасте, формирование прогноза возможно было оценить, если исследование включало бы пациентов и в возрасте от 60 лет и старше. Кроме того, ограничением исследования является узкий спектр генетических маркеров, оцениваемых в работе, а также отсутствие анализа параллелей между генетическим

профилем и плазменной концентрацией ИЛ-6, ФНО- α . Обращает на себя внимание и небольшой объем выборки для анализа молекулярно-генетических маркеров.

В работе встречаются отдельные орфографические и стилистические неточности, которые не снижают общую оценку работы.

В качестве дискуссии считаю возможным задать автору ряд вопросов:

1. Существует достаточно большое количество исследований, позволяющих рассматривать процесс старения как состояние воспаления. Этот фактор многими исследователями рассматривается как дополнительное условие у пожилых пациентов в реализации острых коронарных событий, развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Гипотеза Вашего исследования строится на доказательствах важной роли воспалительной реакции в реализации инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста. Есть ли в этом противоречие? Возможно, воспалительная реакция является универсальным триггером дестабилизации коронарного кровотока, не зависящая от возраста пациента?
2. В исследовании приведены убедительные данные, позволяющие рассматривать ряд биологических маркеров в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов молодого возраста с коронарным атеросклерозом. Однако Вами не обсуждены подходы к управлению рисками у данной категории пациентов. Меры вторичной профилактики в настоящее время не имеют возрастной и гендерной дифференциации. Что же, в таком случае, позволит улучшить прогноз у этих пациентов?

Заключение

Диссертационная работа Шишкиной Екатерины Андреевны «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клиничко-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», выполненная на кафедре госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, члена-корр. РАН Хлыновой Ольги Витальевны и доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Туева Александра Васильевича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена крупная научная проблема в области современной кардиологии – определение закономерностей развития инфаркта миокарда и его неблагоприятных исходов у лиц молодого и среднего возраста.

По актуальности решаемой научной проблемы, представленного материала, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Шишкиной Екатерины Андреевны полностью соответствует требованиям п.9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН



Барбараш Ольга Леонидовна

Подпись директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Барбараш О.Л. - заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук



Казанец Анна Владимировна

«13» сентября 2021г.



Федеральное государственное бюджетного научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г.Кемерово, Сосновый бульвар, 6, телефон: +7 (3842) 643308, e-mail: reception@kemcardio.ru, сайт: kemcardio.ru