

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Маркова Валентина Алексеевича на диссертационную работу
Танана Ольги Сергеевны на тему «Клиническое значение копептина и
матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным
синдромом», представленную на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология**

**Актуальность избранной темы и связь ее с планами развития
медицинской науки и здравоохранения.**

В нашей стране сердечно-сосудистые заболевания - ведущая причина смертности населения, причем, острый коронарный синдром (ОКС) наиболее часто приводит к смерти. Известно, что прогноз больных ОКС зависит в большой степени от своевременности постановки диагноза, правильности стратификации, маршрутизации, адекватной и ранней терапии. Для диагностики повреждения миокарда или его исключения в практической медицине в настоящее время наиболее часто используются хорошо изученные биомаркеры: сердечные тропонины (сТн), определяемые традиционным методом, миокардиальный изофермент креатинфосфокиназы (МВКФК). Кроме того, в последние два года внедряются сТн, определяемые высокочувствительными методами. Два первых биомаркера обладают серьезным недостатком – имеют низкий процент истинно положительных результатов (чувствительность) в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда (ИМ). Высокочувствительный сТн также не лишен недостатков: 1) часто дает ложноположительные результаты – он обнаруживается у 50% здоровых лиц и поэтому с помощью его сложнее отличить острое повреждение миокарда при ОКС от повреждения при других заболеваниях; 2) для подтверждения или исключения инфаркта миокарда необходимо повторное определение его уровня через 1-3 часа. 3) метод в России пока редко применяется из-за высокой стоимости. Еще один биомаркер – белок связывающий жирные кислоты (БСЖК), повышающийся в крови через 2 часа от начала ИМ, не рекомендован ни европейскими, ни национальными

рекомендациями при ОКС, основываясь на ряде исследований, показавших его низкую чувствительность. В связи с этим тема кандидатской диссертации Танана Ольги Сергеевны, посвященная тестированию новых перспективных биомаркеров повреждения миокарда копептина и матриксных металлопротеиназ (ММП) при различных формах ОКС является чрезвычайно актуальной. Кроме того, соискатель в своем исследовании ставит и другие очень важные для науки и практического здравоохранения задачи с помощью комплексного исследования биомаркеров эндотелиальной дисфункции, воспаления, повреждения миокарда изучить возможности улучшения прогнозирования такого грозного осложнения ОКС как сердечная недостаточность, определить наиболее информативные и независимые из них. Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А18-118100190019-9.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

1. Впервые выявлены преимущества (более высокая чувствительность и специфичность) нового биомаркера копептина перед высокочувствительным тропонином I в ранней (через 1 час от начала симптомов ОКС) диагностике ишемического повреждения миокарда.
2. Впервые показана значимость определенного (более 1,9 пг/мл) уровня копептина в крови при поступлении для прогнозирования развития острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальный период.
3. Подтверждены данные немногочисленных предыдущих исследований о том, что повышение уровней копептина в крови у больных ОКС не зависит от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий.

4. Впервые обнаружена непригодность определения матриксных металлопротеиназ для ранней диагностики ишемического повреждения миокарда у больных ОКС в силу их низкой чувствительности и специфичности. Повышение уровня в крови больных ОКС при поступлении матриксных металлопротеиназ 1, 2, 7, 9-й может служить лишь дополнительным свидетельством повреждения миокарда, в тоже время может указывать на многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий и/или на сниженную функцию почек.

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается достаточным объемом выборочной совокупности, которую составили 152 пациента с ОКС. Очень важным для получения объективных выводов явилось исследование 20 мужчин контрольной группы, не имевших признаков ИБС. Применены современные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики. Достаточно, в этом плане, сказать, что 98% больных коронарографированы и у 76% выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Имеется всесторонний анализ выполненных ранее научно-исследовательских работ по предмету исследования. Список используемой литературы представлен широким спектром работ, соответствующих проблематике настоящей диссертационной работы и включает 224 источника, 166 из которых в зарубежных изданиях. Статистический анализ современен и использует параметрические и непараметрические методы, метод сравнения средних, корреляционный анализ, ROC-анализ.

В работе выявлена прямая взаимосвязь повышения уровня нового биомаркера копептина в крови с увеличением активности в крови миокардиальных ферментов МБКФК, высокочувствительного сердечного Тн I, эндотелиальных и воспалительных биомаркеров таких как ЭТ1, ММП 9, 1, ФНО-альфа, СРБ, что подтверждает правильность выводов исследования о том, что копептин может использоваться в качестве дополнительного

маркера для раннего исключения или подтверждения наличия ишемического повреждения миокарда у больных с ОКС.

Нельзя не заметить высокий методический и методологический уровень работы. В связи с этим возникает уверенность в объективности результатов исследования. Результаты диссертации широко обсуждены медицинской общественностью: докладывались на научных конгрессах и конференциях, выступлениях на заседании кафедры, опубликованы в 13 научных работах, из которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства высшего образования и науки Российской Федерации. Объем публикаций полноценно и в достаточной мере отражает результаты диссертационной работы.

Практическая значимость исследования заключается в возможности с помощью применения более чувствительного нового биомаркера копептина повысить уровень ранней диагностики повреждения миокарда или его исключения у больных ОКС и прогнозирования развития острой сердечной недостаточности у больных острым инфарктом миокарда в госпитальном периоде. То и другое может способствовать более своевременно и правильно стратифицировать и лечить больных ОКС.

Личный вклад автора. Аналитический обзор литературы, дизайн исследования, постановка цели и задач диссертационной работы; обработка, анализ и интерпретация полученных данных, апробация результатов исследования; подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по материалам диссертационной работы – методический подход к их выполнению разработаны и выполнены лично автором.

Структура и объем диссертации: 151 страница машинописного текста, 44 таблицы и 13 рисунков в качестве иллюстративного материала. Диссертационное исследование выполнено в классическом стиле и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, основной части из трех глав с представленным анализом и результатами собственных исследований,

заклучения, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстраций.

Основная часть: обзор литературы, где детально, со ссылкой на данные литературы, описаны современные представления о роли ОКС в структуре заболеваемости и смертности. Также приведены данные о биомаркерах, используемых в современной практике и перспективы внедрения в клинику комбинации пептидов, способных повысить качество диагностики данной патологии и улучшить качество специализированной помощи описанной когорте больных.

2-я глава — характеристика больных; материалы и методы исследования. Во второй главе диссертационной работы показан дизайн исследования, дана подробная характеристика групп пациентов, участвующих в исследовании, сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных, морфофункциональных параметров сердца и ряда лабораторных показателей пациентов с разными вариантами ОКС и группы контроля.

3-я глава — клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с ОКС. В данной главе проанализирована динамика концентрации копептина и исследуемых ММП на разных временных отрезках госпитального периода в сравнении с традиционными маркерами некроза миокарда, маркерами эндотелиальной дисфункции и провоспалительными цитокинами. Проанализированы связи факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых клинических параметров с изменением уровня исследуемых биомаркеров при ОКС. Описана диагностическая значимость копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с инфарктом миокарда, в которой проанализированы возможности использования данных биомаркеров для диагностики повреждения миокарда и прогнозирования развития острой сердечной недостаточности при

инфаркте миокарда в различные временные промежутки госпитального периода. Каждая глава завершена кратким заключением.

В обсуждении сопоставляются полученные автором результаты исследования и существующих данных литературы по теме диссертационной работы. В заключении в сжатом виде приводится изложенная в диссертации научная информация, представлены полученные результаты. Все поставленные задачи решены, цель работы достигнута. Выводы подтверждают глубину знаний соискателя, его кругозор в рассматриваемой области исследования.

Рекомендации автора по использованию результатов диссертационного исследования характеризуют автора, как специалиста, разобравшегося в сути исследуемого вопроса и определившего перспективы использования его рекомендаций в практике. В целом исследование, представленное Танана О.С., является законченной самостоятельной квалификационной работой, представляет теоретический и практический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования вполне соответствуют представленным задачам, а полученные выводы в достаточной мере аргументированы аналитическим клиническим материалом, иллюстрированным показательными таблицами, схемами и диаграммами и логически вытекают из полученных данных. Работа написана хорошим литературным языком.

Автореферат отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней, полностью соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования и дает четкое представление об основных положениях диссертации.

Соответствие работы специальности.

Диссертация Танана О.С. полностью соответствует, указанной в ней специальности 14.01.05-кардиология.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет, однако есть оформительские и дискуссионные замечания:

1. Выводы перегружены цифрами, из-за которых основное содержание некоторых выводов воспринимается с трудом; не достаточно ясна вторая половина 5-го вывода, касающаяся изменений ММП при промежуточной фракции выброса у больных инфарктом миокарда.

2. Целью работы было изучение клинической значимости копептина и ММП у больных с различными вариантами ОКС, то есть, мы вправе ожидать получения каких-то выводов относительно не только больных ИМ, но и больных нестабильной стенокардией. Выводов, касающихся клинической значимости копептина и ММП у больных нестабильной стенокардией не просматривается.

3. Было бы более объективно указать в характеристике больных ОКС: 1) разброс времени поступления; сомнительно, что они все поступили ровно через один час от начала симптомов; 2) риск развития ИМ и смерти по шкале GRASE.

При ознакомлении с диссертацией возникли вопросы:

1) Какова патофизиологическая роль копептина, повышается ли его уровень в крови при других заболеваниях, например при миокардите, пневмонии, ТЭЛА, и других? Можем ли мы его использовать в качестве отдельного биохимического маркера с целью дифференциальной диагностики ИМ от другой патологии?

2) Трудоемкость и стоимость исследования копептина в сравнении с определением сердечных тропонинов?

Замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Танана Ольги Сергеевны на тему: «Клиническое значение копептина и матриксных металлопротеиназ у мужчин с острым коронарным синдромом», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Сукмановой Ирины

Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи, имеющей значение для современной кардиологии: совершенствование ранней диагностики инфаркта миокарда при остром коронарном синдроме и прогнозирования его осложнений, способствующее повышению качества оказания своевременной высокоспециализированной помощи больным острым коронарным синдромом.

Работа Танана О.С. по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры кардиологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач Российской Федерации,
почетный кардиолог России

26.11.2018

 Марков Валентин Алексеевич

Почтовый адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +79138012916

e-mail: markov@cardio-tomsk.ru

