

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Козик Валентины Александровны «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: маркеры риска и исходы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на успехи медицинской науки заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) растет. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) по-прежнему занимает ведущее место среди причин госпитализаций пациентов с ИБС. Известно, что патогенез острого инфаркта миокарда многогранен. На сегодняшний день хорошо изучены «традиционные» факторы риска развития ОИМпST. Тем не менее, в последние годы становится актуальным изучение новых молекулярно-генетических маркеров и других факторов риска развития ОИМпST.

Особый интерес представляют исследования, в которых изучаются связи генетических предикторов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение таких генов, как ген rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген RHACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1 Leiomodin 1), rs867186 PROCR (Protein C receptor) имеет большое значение, т.к. продукты этих генов участвуют в транспорте белков коагуляции, преобразовании липидных фракций и формировании тромба. Научные публикации о связи полиморфных вариантов перечисленных генов с риском развития ОИМпST немногочисленны и достаточно противоречивы.

Анализ различных технологий лечения, изучение молекулярно-генетических маркеров риска и построение многофакторных регрессионных моделей рискометрии при ИМ позволяет как углубить представления об особенностях патогенеза заболевания, так и оптимизировать подходы к лечению таких больных и вторичной профилактике.

Исходя из вышесказанного, диссертационная работа Козик В.А., посвященная оценке влияния различных схем лечения на ранние и отдаленные исходы ИМ, а также выявлению дополнительных факторов риска развития ИМ и

неблагоприятного прогноза, включая анализ ряда генетических факторов, представляет несомненный научно-практический интерес и является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации и их достоверность

Диссертационная работа Козик В.А. представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком уровне. Объем материала вполне достаточен для выполнения цели и задач. В работе использованы современные исследовательские методы.

Полученные в исследовании результаты обработаны с использованием высокоточных современных статистических методов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами анализа научной литературы и собственными данными. Сформулированные автором выводы раскрывают цель научной работы.

Научная новизна исследования

Новизна представленной диссертационной работы заключается в комплексном анализе влияния выбранных схем лечения ИМ, а также клинических и генетических факторов на ранний и отдаленный исходы заболевания.

В работе Козик В.А. были расширены представления о влиянии двух наиболее часто используемых реперфузионных стратегий лечения на госпитальные и отдаленные исходы; установлено, что первичная чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием с применением стентов с лекарственным покрытием сиролимусом, проведенная в первые 2 часа от начала симптомов заболевания, показала преимущества в сравнении с тромболизисом тенектеплазой в первые два часа от начала симптомов в сочетании с отсроченной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой со стентированием такими же стентами по влиянию на госпитальные и постгоспитальные исходы острого ИМ со стойким подъемом сегмента ST.

Впервые были изучены генетические маркеры риска развития острого ИМ со стойким подъемом сегмента ST: rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PNACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315 (ген LMOD1), rs867186 PROCR (Protein C receptor).

Впервые выявлено, что носительство генотипа rs2820315 увеличивает риск развития острого ИМ со стойким подъемом сегмента ST в 1,870 раза.

По результатам статистической обработки результатов исследования автором предложена оригинальная многофакторная математическая модель оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого ИМ с подъемом сегмента ST, включающая многососудистое поражение коронарных сосудов, наличие артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и уровень липопротеидов высокой плотности ниже 0,9 ммоль/л.

Содержание и оформление диссертации

Работа написана в традиционном стиле, хорошим научным языком, изложена на 109 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав собственно исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 147 источников, 105 из которых - зарубежные. Научные положения, выносимые на защиту, логично сформулированы и отображают суть работы. Количество наблюдений является достаточным для получения статистически значимых результатов. Цель исследования убедительно обоснована и ее формулировка возражений не вызывает, задачи логично вытекают из поставленной цели исследования.

Обзор литературы в полном объеме отражает тему диссертационной работы. Обзор написан полно, тщательно выверен автором и представлен анализом литературных источников последних лет. Изложение материала последовательное и убедительное, что свидетельствует о глубоком знании автором литературы по изучаемой проблеме.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, автор подробно описывает общую характеристику пациентов. Так, согласно критериям включения и исключения, были отобраны 210 пациентов, обследованные согласно европейским и российским рекомендациям. Для оценки генетических факторов, помимо 210 пациентов с ОИМпST, была взята контрольная группа здоровых людей, состоящая из 246 добровольцев. У всех обследуемых изучались полиморфные варианты ряда генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих отношение к острому ИМ с подъемом сегмента ST: это rs1799883 (ген FABP2 хр. 4q26), rs9349379 (ген PHACTR1 хр. 6p24.1), rs2820315

(ген LMOD1 Leiomodin 1), rs867186 PROCRC (Protein C receptor). Пациенты подписывали дополнительное информированное согласие на проведение генетического тестирования. Из исследования исключались пациенты с онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом. Всем больным было определено 3 точки обследования: момент поступления (1 точка), выписка из стационара (2 точка), и через 12 месяцев от момента госпитализации (3 точка). По всем трем точкам пациентам проводились все обследования, предусмотренные стандартом оказания медицинской помощи больным с ОИМпСТ: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимических анализ крови, электрокардиографию в динамике (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки.

В диссертации дана подробная характеристика пациентов основной выборки, в том числе в отношении гендерных различий.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 17.0.5, а также риск развития ИМ оценивался по специальному калькулятору. Статистические методы, примененные автором при обработке результатов, выбраны корректно и являются общепринятыми в подобного рода медицинских исследованиях.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. На первом этапе у больных ОИМпСТ дана клиничко-анамнестическая оценка, а также представлены данные о локализации ОИМпСТ. Пациенты были разделены на группы в соответствии с различными стратегиями лечения: 1) подгруппа ЧТКА; 2) подгруппа фармакоинвазивной стратегии в комбинации с ЧТКА. Первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике всего подверглись 167 пациентов и она показала значимо лучший результат в сравнении с фармакоинвазивной стратегией. Были оценены конечные точки «госпитального периода» наблюдения больных с ОИМпСТ и внутрибольничная летальность больных с ОИМ с подъемом ST составила 8 человек (5 женщин и 3 мужчин). У 4

пациентов наблюдался кардиогенный шок (50 %), а жизнеугрожающие нарушения ритма — у остальных четырех человек (50%).

Вторым этапом был оценен отдаленный исход ОИМ (годовой исход). Отдаленные исходы острого инфаркта миокарда были оценены у 202 пациентов (8 умерло в стационаре). Были определены конечные точки, а именно: повторная госпитализация по поводу коронарной ишемии, сердечно-сосудистая смерть, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инсульт. Все эти пациенты были разделены на две группы — с благоприятным и неблагоприятным исходом. У 150 больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST наблюдался благоприятный исход, а у 60 — неблагоприятный. Наличие факторов риска увеличивало вероятность смерти пациентов в течение года: так, например, наличие ОИМ в анамнезе (38,3 против 24,6 %), многососудистое поражение (78,3 против 48,0 %) ОШ 2,023 (ДИ 1, 263–3, 237), сахарный диабет 2 типа (23,3 против 14,6 %) ОШ 1,75, (95 % ДИ 1,6–4,59).

Следующий подраздел работы посвящен изучению ассоциации полиморфных вариантов генов 4 ОНП, отобранных по результатам GWAS, показавших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда: rs9349379 гена RHACTR1 (регулятор 1 актина и фосфотазы), rs2820315 гена LMOD1 (Leiomodin 1), rs1799883 гена FABP2 (Fatty acid-binding protein 2), rs867186 гена PROCR (Protein C receptor). Для решения данной задачи был использован авторский калькулятор отношения шансов (ОШ), который показал, что фактором риска развития ОИМпST является ген генетический маркер CC rs2820315 гена LMOD, ОШ 1,870 (95 % ДИ 1,286–2,722). Следующим этапом был проведен многофакторный регрессионный анализ и построение модели годовых исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, где связь с отдаленными неблагоприятными исходами у больных, перенесших ОИМпST, показали: многососудистый характер поражения коронарных сосудов (0,266), уровень ЛПВП ниже 0,9 мм/л (0,194), наличие АГ в анамнезе (0,149), наличие ФП (0,179). Эти факторы и вошли в итоговую математическую модель прогноза, представленную в практической рекомендации № 1.

В заключении диссертант подробно обсуждает полученные результаты, ссылаясь на данные литературы последнего десятилетия.

Пять выводов, которые вытекают из материалов диссертации, обоснованы и полно отражают содержание работы и являются ее логическим завершением поставленных автором задач работы. Они полностью отвечают поставленным задачам. В разделе «Практические рекомендации» акцентируется внимание на целесообразности оценки повышенного риска развития острого ИМ со стойким подъемом сегмента ST с помощью молекулярно-генетических маркеров rs2820315 и rs9349379. Автор разработал рекомендации о том, что в практическом здравоохранении для оценки риска отдаленных неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рекомендуется использовать многофакторную математическую модель, представленную в табличном процессоре Excel. В целом же диссертация логично построена, ее структура и содержание соответствуют цели и задачам исследования.

Значимость для медицинской науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа Козик В.А. выполнена на высоком научном уровне и полученные в ней результаты имеют несомненную научно-практическую значимость.

Полученные данные диссертационного исследования обосновывают целесообразность определения молекулярно-генетических маркеров риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, а также необходимость повсеместного внедрения ранней инвазивной стратегии лечения пациентов с ИМ (первичное ЧКВ со стентированием сиролимус-покрытым стентом, которое проводится в первые 2 часа от начала симптомов заболевания).

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Автореферат соответствует диссертации. Принципиальных замечаний нет. Однако следует отметить, что в автореферате не представлены результаты

исследования, имеющиеся в диссертации, которые отражают позитивный эффект первичного ЧКВ на госпитальные исходы острого инфаркта миокарда. Хотелось бы также большей точности автора при описании результатов, подтверждающих выводы 1 и 2 и в диссертации.

Имеется ряд непринципиальных вопросов.

Вопросы:

1. Правильно ли я понимаю, что указание на то, что в группе пациентов с неблагоприятным исходом было больше больных, поступивших в стационар позднее 2 часов от начала заболевания, Вы посчитали эквивалентом того, что большинство этих пациентов из группы фармакоинвазивной стратегии? Более благоприятные эффекты первичного ЧКВ, чем при фармакоинвазивной стратегии лечения, на ранний прогноз больных Вы оценили по частоте постинфарктной стенокардии?
2. Как объяснить полученные результаты Вашего исследования о том, что группа первичного ЧКВ со стентированием стентами с сиролимусом оказалась в более благоприятной ситуации по частоте конечных точек через 12 месяцев наблюдения, чем сравниваемая с ней группа догоспитального тромболизиса с отсроченным проведением ЧКВ с использованием таких же стентов?
3. Имеет ли авторский калькулятор отношения шансов авторское свидетельство? Был ли он ранее валидизирован при проведении статистической обработки других исследований?

Заключение

Диссертация Козик Валентины Александровны «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST: маркеры риска и исходы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи по оценке влияния выбора исходной стратегии лечения пациентов на ранний и отдаленный прогноз инфаркта миокарда, а также связь ряда генетических маркеров с риском развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Изложенные практические рекомендации и выводы вносят определенный вклад в развитие современной кардиологической науки и позволят спланировать новые подходы к изучению обозначенной в работе проблемы.

По своей актуальности, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований диссертационное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук, доцент

Кашталап Василий Васильевич

Подпись доктора медицинских наук Кашталапа В.В. заверяю:

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



Казачек Яна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-153, факс: 8(3842) 643-410.

e-mail: kashvv@kemcardio.ru

www.kemcardio.ru

«30» сентября 2019 г.