

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Шестерни Павла Анатольевича на диссертацию Ложкиной Натальи Геннадьевны на тему «Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты отдаленного прогнозирования», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 — кардиология

Актуальность избранной темы. Ишемическая болезнь сердца и острый коронарный синдром, в особенности, являются одной из наиболее значимых медицинских проблем. Огромный социально-экономический ущерб ишемической болезни сердца требует поиска новых возможностей для эффективной профилактики этого заболевания. Разработка и внедрение персонифицированного подхода при проведении профилактических и лечебных стратегий является актуальной задачей современного здравоохранения.

Лечебная тактика и вторичная профилактика острого коронарного синдрома (ОКС) основываются на оценке тяжести состояния пациента и прогнозировании неблагоприятных исходов, как в стационаре, так и отдаленном периоде заболевания. Имеющиеся в арсенале практикующего врача калькуляторы риска, основанные на математических методах моделирования прогноза исходов заболевания, призваны облегчить решение этой задачи практическому врачу. Однако большое их количество подтверждает отсутствие легко воспроизводимой, некоей «универсальной» методики.

Стремительное развитие новых биотехнологий сделало доступным секвенирование генома человека. Новейший этап изучения генетических основ ишемической болезни сердца уже невозможен без учета данных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Принципиальными общими характеристиками GWAS является анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп, обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимых выборках и использование высокоразрешающих методов генотипирования. При этом значительная часть выявленных

генетических маркеров не входит в состав известных на сегодняшний день генов, и механизм реализации их эффекта остается неизвестным.

Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров — однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), отобранных по результатам международных GWAS, с различными фенотипическими признаками и исходами ОКС является предметом общемировой научной дискуссии. В России подобные работы единичны, имеющихся данных пока недостаточно. Таким образом, актуальность представленной диссертационной работы Ложкиной Н.Г. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации высока и не вызывает сомнений. Автором проанализирован достаточный объем материала исследования, использованы современные клинико-инструментальные и лабораторные методы, включая иммунологические и генетические исследования. Молекулярно-генетические исследования проведены в соответствии с мировой практикой подобного рода ассоциативных исследований. Задачи, обусловленные целью работы, поставлены корректно и в полной мере раскрыты в выводах диссертации. Уровень проведенного статистического анализа с использованием комплекса современных статистических методов свидетельствует о высоком уровне доверия к сделанным выводам.

Научная новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации обусловлена комплексным подходом к изучению ассоциации генетических маркеров с лабораторными и клинико-инструментальными показателями у больных ОКС, госпитальными и отдаленными (в течение 1 года) исходами заболевания. Впервые в России изучена взаимосвязь полиморфных вариантов *rs499818*, *rs619203*, *rs10757278*, *rs1333049*, *rs1376251*, *rs2549513*, *rs4804611*, *rs17465637*, отобранных по данным международных GWAS, с показателями углеводного, липидного обмена, воспалительными маркерами.

Впервые в нашей стране проведено сопоставление молекулярно-генетических маркеров с результатами визуализирующих и функциональных методов обследования. Автором выявлена корреляция между уровнем фракции

выброса левого желудочка и двумя ОНП *rs4804611* и *rs1333049* у больных ОКС. Установлено, что носители генотипа GG *rs4804611* и генотипа CC *rs1333049* имели более выраженную систолическую дисфункцию левого желудочка.

В рамках проспективного наблюдения больных ОКС впервые выявлены генетические маркеры — генотип GG *rs4804611* и носительство аллеля C *rs2549513*, ассоциированные с высоким риском неблагоприятных исходов в течение года после выписки у больных перенесших ОКС.

В диссертационной работе впервые доказана ассоциация генетических маркеров *rs4804611*, *rs2549513*, *rs1333049*, *rs499818* и *rs10757278* с повышением суммарного сердечно-сосудистого риска в течение года после ОКС, которая может быть использована для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Разработана новая медицинская технология многофакторного прогнозирования неблагоприятных отдаленных исходов (в течение года после выписки), включающих сердечно-сосудистую смертность, нефатальные инфаркты миокарда, инсульты, нестабильную стенокардию и внеплановую коронарную реваскуляризацию, у больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST. В рамках созданной прогностической модели убедительно доказана взаимосвязь уровня высокочувствительного С-реактивного протеина в стационаре с отдаленными исходами в обеих группах больных ОКС.

Практическая значимость обусловлена прежде всего многофакторным анализом прогностической значимости изученных лабораторных и молекулярно-генетических маркеров. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, представляют интерес для внедрения в практическое здравоохранение, как в отделениях неотложной помощи больным ОКС, так и для динамического наблюдения этой чрезвычайно неоднородной категории пациентов на амбулаторном этапе. Предложены две шкалы оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после

индексного ОКС со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Ложкиной Н.Г. является хорошо спланированным законченным научным исследованием. Диссертация изложена в классическом стиле на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методы исследования, полученные собственные результаты, завершающиеся обсуждением, выводами, практическими рекомендациями. В работе приведены списки сокращений, иллюстративного материала (49 таблиц и 11 рисунков), литературы (92 отечественных и 266 зарубежных источников) и три приложения, включая использовавшуюся карту обследования пациентов.

Обзор литературы посвящен современным представлениям о патогенезе ОКС, подробно изложены данные о факторах риска, включая значимость субклинического воспаления в формировании и прогрессировании атеросклеротического процесса. Автором проанализировано состояние проблемы прогнозирования ближайших и отдаленных исходов у больных ОКС. Большое внимание в обзоре уделено перспективам использования геномной информации в персонализированной стратификации риска развития неблагоприятных исходов. В освещенных автором вопросах сложно сделать какое-либо однозначное заключение. Литературный обзор сфокусирован на «проблемных», активно изучающихся аспектах ОКС.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание клинико-демографической характеристики групп пациентов, включенных в научное исследование, использованных в диссертации функциональных, инструментальных, лабораторных методов, включая иммунологические и молекулярно-генетических исследования. В исследование было включено 350 больных ОКС, но статистической обработке подвергнуты данные 280 больных, в том числе с ОКС с подъёмом сегмента ST 145 человек (106 мужчин и 39 женщин) и 135 человек с ОКС без подъема сегмента ST (94 мужчин и 41 женщин). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме

реального времени (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе AB 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0.5.

Глава «Структура, течение и прогноз острого коронарного синдрома» содержит описание результатов исследований. Приведена подробная характеристика структуры ОКС, его основных двух патогенетических вариантов: со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST. Проанализированы госпитальные исходы и их динамика в сравнении с дореперфузионным периодом. Определена прогностическая значимость ряда воспалительных маркеров (высокочувствительного С-реактивного протеина, интерлейкинов 6, 8, 1-бета, фактора некроза опухоли-альфа) и миокардиального повреждения (тропонин I, креатинфосфокиназа-MB и белок, связывающий жирные кислоты) у больных, перенесших ОКС. Проверены ассоциации генетических маркеров с отдаленными исходами у больных ОКС и изучаемыми лабораторными показателями. Автором предложены практическое применение полученных результатов работы в двух оригинальных моделях оценки риска неблагоприятного исхода в течение года после перенесенного ОКС.

В заключении описаны преимущества использования предложенного калькулятора риска для выделения группы благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию кардиальной смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации.

Выводы и практические рекомендации вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и являются решением поставленных задач. Основные положения диссертации отражены в автореферате и публикациях. Результаты работы нашли отражение в монографии и 31 публикации, включающих 18 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получено два патента на изобретение. Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 11-04-01875а).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Областью применения результатов исследования является практическое здравоохранение. Результаты работы могут быть использованы в отделениях неотложной помощи сосудистых центров, а после выписки - для стратификации риска и определения комплекса мер вторичной профилактики в амбулаторном звене здравоохранения. Автором сделан новый шаг в персонализации тактики ведения больного ОКС. Требуется несомненное продолжение научного поиска, направленного на изучения патогенетических механизмов, лежащих в основе реализации эффекта выявленных генетических маркеров.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Требуют уточнения следующие вопросы:

- 1) Насколько корректно сравнение предложенных регрессионных моделей, основанных на результатах наблюдения выписанных из стационара больных (т.е. “перенесших ОКС”), с калькулятором GRACE, рассчитанным при поступлении в стационар?
- 2) Чем может быть объяснена ассоциация генотипа GG *rs4804611* и аллеля C *rs2549513* с неблагоприятными исходами у больных ОКС? Какова структура "неблагоприятных исходов" у носителей этих генотипов риска?
- 3) Период наблюдения 1 год (348-377 дней). При этом в анализ включены более поздние события: “последний летальный исход на 401 день, нефатальное событие на 413 день”. Укажите какое количество конечных точек после 1 года наблюдения включено в анализ?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, безусловная актуальность, научная новизна исследования, практическая значимость, высокий методологический уровень исследования, достоверность выводов и положений, изложенных в диссертационной работе, позволяют заключить, что диссертация Ложкиной Натальи Геннадьевны на тему «Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты прогнозирования», представленная на соискание ученой

степени доктора медицинских наук, является законченным научно-квалификационным трудом, посвященном решению значимой проблемы современной медицины – созданию системы прогнозирования отдаленных исходов острого коронарного синдрома с использованием многофакторной математической модели, включающей клинические, биохимические и молекулярно-генетические факторы.

Диссертация по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки.

Доцент кафедры внутренних болезней №1
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный
медицинский университет
имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



Шестерня Павел Анатольевич

27.11.2015

Адрес: 660022, г.Красноярск, ул. П. Железняка д.1
E-mail: shesternya75@mail.ru
Тел. +7-902-940-7616

