

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Барбараш Ольги Леонидовны 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. Острый коронарный синдром является основной причиной смертности во многих странах мира, что обуславливает актуальность обсуждаемой темы. Основная стратегия ведения пациентов, явившаяся в последние годы причиной снижения показателей госпитальной летальности, заключалась в ранней диагностике, применении реваскуляризирующих процедур и активной вторичной профилактики. Несмотря на значительные успехи в этой области, многие вопросы проблемы ведения пациентов с острым коронарным синдромом остаются не решенными. Для Российской популяции пациентов наиболее проблемным вопросом является применение эффективных организационных технологий, позволяющих пациентам своевременно обращаться за медицинской помощью, а медицинским учреждением обеспечить раннюю реперфузию миокарда и последующую реабилитацию. Глобальной задачей ведения пациентов с острым коронарным синдромом, независимо от географической принадлежности пациента, является решение вопроса об их эффективной риск-стратификации, позволяющей определять целесообразность и срок реваскуляризации (для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST), агрессивность мер вторичной профилактики (независимо от вида острого коронарного синдрома).

Представленная диссертационная работа Ложкиной Н. Г. несомненно актуальна тем, что предложенный в ней подход позволяет прогнозировать постгоспитальные исходы острого коронарного синдрома путем выделения групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации. Эффективность предлагаемого подхода значительно превосходит таковую при использовании традиционных моделей риска, в частности, модели GRACE.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достаточно высока и не вызывает принципиальных возражений. Автор для формулирования вышеуказанных заключений по итогам выполнения диссертационного исследования использовал достаточный объем материала исследования, адекватно поставил задачи, обусловленные целью работы, использовал комплекс современных клинико-инструментальных и лабораторных методов, включая иммунологические и генетические исследования. Автор верно избрал методы статистического анализа для обоснования полученных выводов.

Научная новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.

Автором впервые проведена комплексная оценка различных клинических, биохимических и генетических маркеров, являющихся предикторами неблагоприятного течения заболевания у пациентов с различными проявлениями острого коронарного синдрома. Доказано, что наряду с традиционными коррелятами неблагоприятного исхода высока значимость маркеров системного воспаления, а также выявления различных вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs499818 (хр.6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3.

Впервые выявлены генетические маркеры — rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Доказано наличие генетических предикторов выявления при коронароангиографии многососудистого поражения, а также миокардиальной дисфункции. Впервые продемонстрирована роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска через год после острого коронарного синдрома.

Разработаны две многофакторных модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема

сегмента ST при поступлении. Показано, что эффективность предлагаемого подхода значительно превосходит таковую при использовании моделей риска GRACE.

Автором установлено, что уровень высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП), интерлейкинов — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета, фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), определяемые в первые часы ОКС, являются высокочувствительным признаком воспалительной реакции при остром коронарном синдроме.

В представленной диссертационной работе показано, что высокочувствительный С-реактивный протеин имеет самый высокий коэффициент влияния на отдаленные исходы как острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST, так и без стойкого подъема сегмента ST. Показано, что белок, связывающий жирные кислоты, является высокочувствительным маркером некроза миокарда, выявляемым в первые два часа от развития симптомов ОКС, поэтому автор предлагает использовать его для рискметрии при решении вопроса о технологии лечения пациента на догоспитальном и госпитальном этапах.

Практическая значимость данного исследования обусловлена тем, что результаты, полученные в ходе его выполнения, представляют интерес для внедрения в практическую деятельность врачей, осуществляющих ведение пациентов с острым коронарным синдромом, на всех этапах. Обозначенный в диссертационном исследовании алгоритм оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смертности, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации) в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении позволяет улучшить имеющиеся технологии рискметрии, объективизировать оценку риска и более точно проводить риск-стратификацию пациентов после острого коронарного события. Для практической деятельности врача-кардиолога представляется обоснованной предложенная автором оценка вариантов генотипов по полиморфным вариантам rs1333049, rs499818, rs10757278, rs4804611 и rs2549513 с целью определения групп высокого риска

неблагоприятного отдаленного прогноза у больных с острым коронарным синдромом.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, в которых отражены обзор литературы, характеристика больных и методы исследования и описаны полученные результаты; содержание диссертации включает в себя обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений и три приложения. Список литературы содержит 92 отечественных и 266 зарубежных источников. В список иллюстративного материала входят 49 таблиц и 11 рисунков.

Обзор литературы посвящен современным представлениям о патогенезе острого коронарного синдрома, диагностике, лечении и прогнозировании этой патологии. Наряду с хорошо известными факторами риска в обзоре также представлены данные о значимости факторов субклинического воспаления для оценки прогноза острых коронарных событий и об участии их в формировании и прогрессировании атеросклеротического процесса. Автором подробно проанализировано состояние проблемы прогнозирования ближайших и отдаленных исходов ОКС. Единства взглядов в этом вопросе нет. Разные учетные критерии оценки прогноза и разные популяции пациентов, на которых проводился мониторинг и разработка шкал рискометрии, явились причиной несоответствия их с реальной клинической практикой. Большое внимание в обзоре уделено актуальным данным о возможностях так называемой «генетической медицины» для оценки риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистых событий. В этом вопросе сложно сделать какое-либо однозначное заключение, так как эта область сейчас активно развивается с одной стороны, но с другой стороны, в отношении острого коронарного синдрома еще довольно немного исследований, а тем более отсутствуют таковые с оценкой генетических факторов, отобранных по результатам GWAS. В обзоре проанализировано 315 источников по рассматриваемой проблеме, из них 199 зарубежных.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит описание клинических характеристик групп пациентов, включенных в исследование, использованных в диссертации методов клинко-инструментальных, лабораторных, в том числе исследования показателей активности

воспалительного процесса и некроза миокарда и молекулярно-генетических исследований. В этой же главе описаны использованные в работе методы статистического анализа. В исследование было включено 350 больных острым коронарным синдромом. У всех пациентов проведены исследования некоторых биологических маркеров субклинического воспаления, маркеров некроза миокарда, генетических факторов, отобранных по результатам исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ).

Статистическая обработка материала исследования, осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0.5. Методы анализа адекватны поставленным задачам.

Глава 3 «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 осложнения, динамика их по сравнению с дореперфузионным периодом. Определена информативность некоторых маркеров субклинического воспаления высокочувствительного С-реактивного протеина (вчСРП), интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и миокардиального повреждения (тропонин I, КФК-МВ и кардиоБСЖК) в отношении прогнозирования неблагоприятного исхода острого коронарного события.

Кроме того, в главе 3 приведена оценка значимости генетических факторов в отношении отдаленных неблагоприятных исходов (нуклеотидные полиморфизмы rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3) и в отношении известных маркеров риска неблагоприятного прогноза острого коронарного синдрома через 12 месяцев наблюдения. Вышеназванные результаты нашли свое убедительное объяснение и практическую реализацию в оригинальных моделях оценки риска неблагоприятного исхода через 12 месяцев после острого коронарного синдрома. В заключении описаны преимущества использования новой медицинской технологии прогнозирования постгоспитальных исходов острого коронарного синдрома, включающей выделение группы благоприятного и неблагоприятного

прогноза по развитию летального сердечно-сосудистого события, 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. По материалам диссертации опубликовано 1 монография и 31 научная работа, из них 18 - в журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени. Получено два патента на изобретение. Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 11-04-01875а).

Вместе с тем, настоящее диссертационное исследование имеет ряд ограничений. Так, первая задача исследования состояла в изучении современной структуры острого коронарного синдрома и сравнении течения, тактики ведения и госпитальных исходов с дореперфузионным периодом ведения данной патологии.

Действительно, в течение последнего времени в связи с использованием новых диагностических подходов меняется структура ОКС (увеличивается доля инфаркта миокарда без подъемом сегмента ST). Эта информация доступна исключительно по результатам крупных зарубежных регистров. Для решения данной задачи автор подробно анализирует структуру ОКС, приводит данные о диагностической ценности биохимических маркеров. Вместе с тем, в выводах автор ограничивается сравнением исключительно только показателей госпитальной летальности, не делая акцент на отсутствие в российской популяции пациентов существенной динамики структуры ОКС. По-видимому, речь идет о несовершенстве используемых и в настоящее время в российских клиниках диагностических подходов к оценке биомаркеров некроза миокарда. К сожалению, в тексте диссертации приводится информация о средних значениях оценки биомаркеров некроза миокарда в первые сутки ОКС, в то время как мониторинг биомаркеров в течение первых суток после развития ОКС может повысить диагностическую ценность этого метода.

В связи с этим закономерно возникает вопрос об аргументации вывода, позиционирующего белок, связывающий жирные кислоты, в качестве критерия рискометрии для решения вопроса о технологии лечения на догоспитальном и

госпитальном этапе. Необходимо отметить, что в диссертационном исследовании не оценивается диагностическая ценность маркеров некроза в различные временные промежутки. Кроме того, клиническая характеристика пациентов, представленная на странице 60, позволяет утверждать, что только половина пациентов с ОКС и без подъема ST поступила в течение первых суток заболевания; нет данных о том, скольким проведено вмешательство в течение первых суток.

Вместе с тем, приведенные замечания могут быть рассмотрены в качестве перспектив для дальнейших исследований.

При знакомстве с диссертационным исследованием возникли вопросы:

1. Каким образом, предлагаемые автором модели могут влиять на формирование программ вторичной профилактики пациентов после инфаркта миокарда?
2. Какие патогенетические механизмы реализации неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома отражают исследуемые в работе генетические маркеры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, безусловная актуальность, научная новизна исследования, практическая значимость, высокий методологический уровень исследования, достоверность 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.

Директор

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
заведующая кафедрой кардиологии и
сердечно-сосудистой хирургии Государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования
«Кемеровская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Ольга Леонидовна Барбараш

Адрес: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.

Тел: 8(3842)643308

e-mail: olb61@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора О.Л. Барбараш «ЗАВЕРЯЮ»:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний»,

кандидат медицинских наук

Дата: 20 ноября 2015 года



Казачек Яна Владимировна