

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Маркова Валентина Алексеевича 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 проблемы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

Во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, острый коронарный синдром (ОКС) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения, что является большой социально-экономической проблемой. При диагностике острого коронарного синдрома врач в неотложном порядке должен принять решение о способе, месте и времени восстановления коронарного кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии. Принятию правильного решения помогает рискометрия. Наиболее часто для суждения о риске развития инфаркта миокарда и смерти в течении 30 дней используется шкала TIMI. Шкала GREACE дает возможность судить при ОКС не только о прогнозе в течение 30 дней но и в течение 6 месяцев. Рискометрия ближайших исходов ОКС достаточно хорошо разработана, тогда как прогнозирование отдаленных (одногодových и более) исходов разработано недостаточно. Имеющиеся шкалы риска отдаленных исходов ОКС CADILLAC, GRACE, PREDICT разработаны на основе регистров и исследований больных ОКС, проведенных на европейской и американской популяциях и не могут учитывать имеющиеся особенности российской популяции. Предложенные зарубежными учеными шкалы прогнозируют только кардиоваскулярную смертность и нефатальные ИМ, между тем не учитывают такие нефатальные сердечно-

сосудистые осложнения, как инсульт, госпитализацию в связи с повторной ишемией, внеплановую коронарную и некоронарную реваскуляризацию, которые имеют общие патофизиологические механизмы развития, а значит, схожие методы вторичной профилактики.

В связи с этим исследование Ложкиной Натальи Геннадьевны, посвященное разработке прогнозирования отдаленных исходов ОКС в российской популяции, является весьма своевременным и актуальным. Работа поддержана грантом РФФИ (проект № 11-04-01875а).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертационное исследование хорошо спланировано, включено достаточно большое количество пациентов, выборки репрезентативны. Автором для достижения цели исследования использованы современные объективные клинические, инструментальные, лабораторные, генетические методы исследования. Результаты исследования обработаны с помощью современных методов статистического анализа. Основные положения диссертации хорошо обоснованы и вытекают из результатов собственных исследований.

Новизна исследования, значимость для медицинской науки и практики.

Впервые выявлены генетические маркеры – rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом.

Впервые выявлена ассоциация с многососудистым поражением коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом как в общей группе, так и при разделении по полу для генетических маркеров rs10757278 и rs1333049, для rs499818 – только в общей группе. Ассоциация rs2549513 со степенью поражения коронарных артерий показана только у мужчин.

Впервые обнаружены самые высокие значения фракции выброса левого желудочка в группе носителей генотипа CC rs4804611 (без разделения по полу) и у женщин-носительниц этого генотипа rs4804611. Для rs1333049 отмечена аналогичная корреляция у носителей генотипа GG. Для носителей двух других

генотипов обеих однонуклеотидных последовательностей характерна корреляция с более низкими значениями выброса левого желудочка, что можно расценивать как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности у больных острым коронарным синдромом.

В диссертационной работе впервые показана роль генетических маркеров rs4804611, rs2549513, rs1333049, rs499818 и rs10757278 как независимых прогностических факторов повышенного суммарного сердечно-сосудистого риска в течение года после острого коронарного синдрома, что может быть использовано для индивидуализации вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Ценностью и новизной работы является подход к разработке прогнозирования исходов ОКС с точки зрения концепции многофакторной причины развития и прогрессирования атеросклероза. Как известно, согласно этой концепции атеросклероз как причина ИБС и ее обострения (ОКС) происходит во взаимодействии внутренних (генетических), внешних (питание, курение, злоупотребление алкоголем) факторов, факторов риска (дислипидемия, АГ, ожирение, гипергликемия, тромбогенные) и морфофункциональных систем (стенка сосуда, кровь – плазменные и клеточные факторы). Большим теоретическим достижением, а также серьезным вкладом в практическую кардиологию является то, что автором на основании исследования большого количества указанных факторов **разработаны две многофакторные модели для оценки суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении**, включающие выделение групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию не только летального исхода и нефатального инфаркта миокарда, как в предшествующих прогностических моделях, но и инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой реваскуляризации миокарда. В диссертационном исследовании установлено, что отдаленные исходы при остром коронарном синдроме зависят от многих факторов: анамнестических, клинических, биохимических и функциональных, большинство из которых определяется при поступлении больного в стационар.

Установлено, что уровень высокочувствительного С-реактивного протеина, интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета), фактора некроза

опухоли-альфа, определяемый в первые часы ОКС, является высокочувствительным признаком воспалительной реакции при остром коронарном синдроме.

Впервые 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 по сравнению с другими факторами: анамнестическими, клиническими, биохимическими, функциональными, и молекулярно-генетическими.

Показано, что белок, связывающий жирные кислоты, является высокочувствительным маркером некроза миокарда, не уступающий тропонинам I, T и MB КК, что позволяет использовать его для рискометрии при решении вопроса о технологии лечения пациента на догоспитальном и госпитальном этапах.

Очень важно, что автором проведено сравнение эффективности предсказательной способности разработанной модели с известной моделью (шкалой) GRACE и показано превосходство многофакторной модели.

Оригинальность и новизна исследования подтверждены патентом на изобретение.

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 новейшим данным и представлениям о патогенезе острого коронарного синдрома, его диагностике, лечении и прогнозировании исходов. 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, указано, что единства взглядов в этом вопросе нет. Разные учетные критерии оценки прогноза и разные популяции пациентов, на которых проводился мониторинг и разработка шкал рискметрии, 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 358 источников по рассматриваемой проблеме, из них 93 отечественных 266 зарубежных.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит описание клинических характеристик групп пациентов, включенных в исследование, использованных в диссертации методов клинико-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, но в окончательный анализ вошли 280 больных, у которых были оценены конечные точки, 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). Выбывание пациентов было связано либо с нежеланием ими пройти повторные обследования, либо с переездом, либо с неверно указанным телефоном, и семь пациентов умерли в госпитальном периоде. У всех пациентов проведены исследования некоторых биологических маркеров субклинического воспаления, маркеров некроза миокарда, генетических факторов. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты следующие

однонуклеотидные последовательности (ОНП): rs499818 (хр. 6), rs619203 гена ROS1, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена TAS2R50, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена ZNF627 и rs17465637 гена MIAF3. Они были отобраны по результатам исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с инфарктом миокарда (ИМ).

Хорошо проведена статистическая обработка материала исследования, которая осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0.5.

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.

В диссертационной работе (Глава 3) оценена значимость 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 в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома. В заключении описаны преимущества использования новой медицинской технологии прогнозирования постгоспитальных исходов острого коронарного синдрома, включающая 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 опубликована 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).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Модели отдаленного прогнозирования больных, перенесших ОКС, рекомендуется использовать в первичных и региональных сосудистых центрах, ферментную диагностику с использованием экспресс-теста «КардиоБСЖК» - на СМП для ранней диагностики инфаркта миокарда, особенно у больных с ОКС без подъема сегмента ST, а также при атипичном течении ОКС, и для определения тактики лечения. Материалы диссертации могут использоваться в учебных курсах для студентов и врачей на факультетах повышения квалификации.

Личное участие.

План исследования, проведение основных исследований, разработка модели многофакторного прогнозирования у больных ОКСПИСТ, обработка материала, его анализ выполнены лично автором.

Принципиальных замечаний нет. Возник дискуссионный вопрос: почему автором исследования не выявлено значимого влияния маркеров некроза на отдаленный прогноз при ОКС с подъемом сегмента ST электрокардиограммы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, безусловная актуальность, научная новизна исследования, практическая значимость, высокий методологический и методический уровни 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, посвященным решению крупной 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.

Зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС

ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Доктор медицинских наук профессор 17.11.2015

Адрес орг-ции: г. Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2,

Сибирский государственный медицинский университет

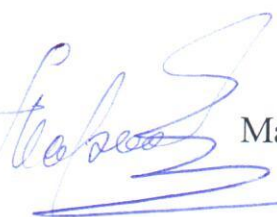
Телефон +7-913-801-29-16

E-mail: markov@cardio-tomsk.ru

Адрес кафедры кардиологии ФПК и ППС СибГМУ:

г. Томск, 634012,

Ул. Киевская 111а, НИИ кардиологии

 Марков В.А.



