

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ложкиной Н.Г. «Острый коронарный синдром: клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты отдаленного прогнозирования» по специальности 14.01.05 – кардиология на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Актуальность исследования. В сентябре текущего года в г. Москве прошел Российский национальный конгресс кардиологов. В своем приветствии к участникам конгресса министр здравоохранения РФ В.И.Скворцова написала следующее: «На широкой платформе междисциплинарного взаимодействия создаются все условия для активного участия общества в формировании и реализации современных программ непрерывного последипломного образования, проведение социально-ориентированных и профилактических акций, выполнение научных исследований и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения. Необходимость обсуждения указанной тематики продиктована не только широкой распространенностью и высокой социальной значимостью болезней сердца и сосудов, но и масштабом задач, которые стоят перед нами в год борьбы с сердечнососудистыми заболеваниями». Представленное исследование является частью огромной проблемы в здравоохранении, имеется в виду высокая распространенность и смертность от острого коронарного синдрома (ОКС). Кардиологи научились своевременно ставить диагноз и оказывать эффективную фармакологическую и хирургическую помощь при остром коронарном синдроме. Однако важно установить не только глубину повреждения, но определить риски неблагоприятных исходов ОКС, необходимые для выбора тактики лечения, сроков пребывания больного в стационаре, разработка индивидуальных программ реабилитации и вторичной профилактики. В конечном счете, улучшить качество жизни пациента. Кардиологи в настоящее время используют несколькими индексами для прогнозирования течения ОКС, в том числе и индексы американских коллег, которые

ориентированы максимум на полгода, а риск осложнений сохраняется в течение года и более после ОКС. Возникла объективная необходимость разработать универсальную шкалу риска неблагоприятных исходов ОКС с использованием структурно-функционально-метаболических показателей у российских пациентов. В этом и заключается актуальность представленного исследования.

Основные идеи и выводы диссертации. На основе полученных результатов, включающие в себя клинические, биохимические и молекулярно-генетические маркеры, создана многофакторная регрессионная модель прогнозов острого коронарного синдрома. Представленная формулировка явилась основной идеей исследования, которая достигалась решением практических задач. Выявленные факты не только отражают палитру развития патогенеза заболевания, но, что особенно важно, значимость их в восстановительном периоде после ОКС. Результаты исследования позволили автору сформулировать объективные выводы, отражающие суть исследования. Уже в первом выводе автор представляет практическую значимость исследования. Она пишет: «...инвазивная стратегия снижает риск смерти при остром коронарном синдроме со стойким подъемом ST в госпитальный период по сравнению с неинвазивным- в два раза. Использование сегмента ST для сравнительной характеристики пациентов совершенно обосновано. Сегмент ST соответствует тому периоду сердечного цикла, когда оба желудочка полностью охвачены возбуждением, деполяризованы. Интервал ST и конечная часть желудочкового комплекса - зубец T - представляют собой отдельные фазы одного и того же процесса реполяризации во время систолы желудочков. Кроме этого следует отметить, что изменения в этих параметрах связывают с обменными и электролитными процессами, с изменением коронарного кровообращения, сократительной активностью миокарда, то есть с метаболическими процессами, происходящими в миокарде в широком

смысле. Далее, идея отдаленного прогнозирования в данном исследовании отражена более всего в пятом выводе, где написано, что разработана система прогнозирования исходов ОКС, включающая определение группы благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию сердечнососудистого события. Здесь же автор отметила эффективность предлагаемого подхода по сравнению с моделями риска GRACE. В целом решенные задачи исследования явились основанием сформулировать качественные выводы.

Вклад автора в проведенное исследование. На основании изучения мною таких разделов автореферата, как характеристика больных, методов исследования, полученных результатов я пришел к выводу, что автор лично сформировал группу, состоящих из 330 больных острым коронарным синдромом. В окончательный анализ вошли 280 больных и распределены по группам (по возрасту, по полу, по величине ST сегмента). На мой взгляд, автор произвела качественную выборку пациентов, что подтверждает и отсутствие в группах больных с обструктивной, дилатационной и рестриктивной кардиомиопатией, злокачественными новообразованиями, с острыми воспалительными процессами печени, почек, эндокринных желез, с сахарным диабетом и др. Это свидетельствует о чистоте исследования и обеспечивает высокую достоверность статистических показателей. На рис.1 наглядно представлен дизайн исследования. Огромный объем полученных результатов отражен в 9-ти таблицах. Математическая обработка результатов и их обсуждение говорит о том, что автор профессионально владеет содержанием своего научного труда. Кроме этого основное содержание исследования было представлено на различных научных конференциях, симпозиумов и съездах на региональном, федеральном и международных уровнях за последние десять лет. По теме диссертации опубликовано: одна монография, 31 печатная работа, из них 18 в журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов. Получены два

патента. На основании выше представленного дает мне право утвердительно констатировать, что полученные результаты, включая разработку дизайна исследования, статистически обработаны, проанализированы и обобщены в качестве закономерностей в своих выводах лично автором.

Научная новизна результатов исследования. Научная новизна любого исследования является главным фактором отличия от других исследований в данной области и является основным критерием признания научной общественностью выявленного явления в науке. Автор установила, на мой взгляд, очень важную взаимосвязь между уровнем маркеров воспаления и глубиной альтерации миокарда. Следует напомнить, что воспаление — наиболее древняя и сложная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение, направленная не только на ликвидацию повреждающего агента, но и на восстановление поврежденной ткани. Этим объясняется связь воспаления как с иммунитетом, так и с генетическим статусом человека, регенерацией (третья фаза воспаления — репарация) и подтверждает аксиому, что через воспаление обеспечивается участие всех систем защиты организма в уникальной реакции терминальных сосудов и соединительной ткани, которая составляет сущность воспаления, в том числе и в миокарде. Далее, к научной новизне можно отнести впервые выявленные генетические маркеры, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с ОКС. Изученные количественные показатели динамики С-реактивного белка, интерлейкинов, фактора некроза опухоли, выявленные в первые часы ОКС, следует признать как высокочувствительный и объективный признак воспалительной реакции организма при остром коронарном синдроме. Автор в своей работе убедительно показала неоспоримую роль отдельных генетических маркеров как независимых факторов повышенного суммарного сердечнососудистого риска. Обобщая солидную базу выявленных автором медико-биологических закономерностей при остром коронарном синдроме, отражающих динамику

структурно-функционально-метаболического статуса миокарда во времени. Разработаны две многофакторные модели для оценки суммарного риска сердечнососудистых осложнений в течение года после ОКС со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого его подъема при поступлении в клинику. Выделены групп благоприятного и неблагоприятного прогноза по развитию летального сердечнососудистого события, нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии и внеплановой коронарной реваскуляризации. Автор убедительно продемонстрировала в своем исследовании эффективность предлагаемого подхода, который значительно превзошел используемые модели риска GRACE.

Практическая значимость результатов исследования. Клинические научные работы наряду с фундаментальными исследованиями по своему существу всегда предполагают практическое использование результатов. Не исключением является и представленная работа. Автор разработала две математические модели для оценки суммарного риска сердечнососудистых осложнений в течение года после острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST и без стойкого подъема сегмента ST при поступлении. Динамическое наблюдение за количественным наблюдением маркеров воспаления и генотипов по полиморфному варианту позволили автору систематизировать эти сведения и на их основе создать математическую формулу, которая позволила интегрировать эти показатели и объективно показать связь между метаболическими системами индивидуально у каждого больного. Предложенное автором определение значение $p(X)$ и при его величине равной или превышающей 0,4 прогнозируют наступление у пациента какого-либо неблагоприятного исхода, а при величине $p(X)$ менее 0,4 прогнозируют отсутствие неблагоприятных исходов в течение охватываемого прогнозом периода. Автор не без основания пишет в автореферате, что определение больного в группу «неблагоприятного исхода» должно привлечь повышенное внимание специалистов-кардиологов

и врачей общей практики. Напротив, больные с низким риском сердечнососудистых осложнений после применения медикаментозного лечения могут быть выписаны для амбулаторного наблюдения раньше, чем пациенты предыдущей группы. Визиты к врачу общей практики, а тем более к кардиологу у пациентов из группы «благоприятного исхода» могут быть значительно реже, что позволит более рационально использовать ресурсы здравоохранения. Аналогичным образом применяется модель постгоспитального риска для случая острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. Необходимо широко внедрять определение уровня вЧСРБ, так как этот маркер наиболее тесно связан с отдаленным прогнозом у данной категории пациентов. Генетические маркеры могут быть использованы для определения групп высокого риска неблагоприятного отдаленного прогноза у больных с острым коронарным синдромом как самостоятельные и независимые показатели.

Таким образом, результаты, представленные в автореферате, отражают не только выявленные новые закономерности в патогенезе острого коронарного синдрома, но и процесс восстановления и прогнозирования исхода данного поражения сердца, что представляет практическую ценность исследования. Важно и то, что представленные сведения позволят кардиологу составить индивидуальный план реабилитации, профилактики и контроля за состоянием пациента на более длительный срок. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

Заключение. Автореферат диссертации Ложкиной Натальи Геннадьевны «Острый коронарный синдром; клинические, биохимические и молекулярно-генетические аспекты отдаленного прогнозирования» соответствует пункту 25 Положения о присуждении ученых степеней. На основании сведений, представленных в автореферате, следует заключить, что диссертация на соискание ученой степени доктора наук является научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлены новые закономерности в процессе развития

патогенеза острого коронарного синдрома, а именно определена взаимосвязь между показателями маркеров воспаления и отдельными генотипами. То есть в динамике можно следить за метаболическим статусом, происходящих процессов, как при остром коронарном синдроме, так и в восстановительном периоде. Приведенные новые научные факты в автореферате позволяют квалифицировать исследование как крупное научное достижение в области практической медицины. На основании анализа результатов, приведенных в автореферате, можно сделать заключение о соответствии диссертационного исследования требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05-кардиология.

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-иссле-
дательский институт клинической и
экспериментальной лимфологии»
главный научный сотрудник,
доктор медицинских наук, профессор

А.А.ЗЫКОВ

630060, Новосибирск ул. Тимакова 2
т.3359533, lymphology@nikel.ru

