ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича на диссертационную работу Шишкиной Екатерины Андреевны «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Развитие инфаркта миокарда у относительно молодых больных, или, как еще обозначают эту ситуацию, инфаркт миокарда в раннем возрасте, уже достаточно долгое время привлекает внимание исследователей. Очевидно, что ранняя манифестация ИБС является высоко значимым социальным явлением, поскольку затрагивает лиц трудоспособного возраста. Именно такая форма ИБС обуславливает значительное снижение продолжительности жизни. Расшифровка причин и способствующих факторов может сделать возможным выявление таких больных до развития потенциально фатальных осложнений и осуществить профилактические вмешательства.

Среди факторов, ассоциированных с ранней манифестацией осложнений атеросклероза выделяют, прежде всего, наследственную предрасположенность, развитие дисфункции эндотелия, локальное внутрисосудистое воспаление, гипергомоцистеинемию и, безусловно, традиционные факторы риска. Среди возможных подходов к выявлению особенностей, ассоциированных с ранними атеротромботическими эпизодами, довольно редко используется сопоставление больных до 45 лет с группой больных 45-60 лет. В последние годы существенное значение в патогенезе атеросклероза и его осложнений придается проблеме загрязнения окружающей среды. В связи с этим, закономерности, полученные в разных регионах мира, могут существенно различаться. Следует отметить, что г. Пермь в 2017 г (в период проведения диссертационного исследования) относилась к городам с повышенным уровнем загрязнения воздуха. Следует также учитывать, что получение региональных данных, касающихся факторов, предрасполагающих

к развитию атеросклероза в раннем возрасте, может дать важные сведения для региональных органов здравоохранения, учитываемые при планировании мероприятий, увеличивающих среднюю ожидаемую продолжительность жизни.

Все вышесказанное подтверждает высокую акутальность темы диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Высокую степень обоснованности научных положений подтверждает грамотное планирование исследования, достаточный объем собранного и проанализированного материала, адекватный для решения поставленных в исследовании задач методологический подход.

В работе изучено 424 пациента с ИМ, находившихся в трудоспособном возрасте на момент наступления сердечно-сосудистого события. Все пациенты проходили обследование и лечение в условиях специализированного кардиологического стационара. Следует отметить, что использованные в диссертационной работе методики выполнены в соответствии с действующими стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМ. Динамическая оценка данных проводилась с использованием данных электронных медицинских карт пациентов в Региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края, что существенно увеличивает объем собранной информации.

В соответствии четко сформулированными критериями включения и невключения на втором этапе исследования дополнительно обследовано 210 пациентов, разделенных на 3 группы, что представляется достаточным для получения достоверных результатов. С помощью адекватных и современных методов статистического анализа автором выполнен анализ значений показателей субклинического воспаления и гомоцистеина, генетических полиморфизмов с

целью уточнения их предикторной ценности для больных ИМ трудоспособного возраста.

Проведен анализ корреляций степени выраженности коронарного атеросклероза и систолической дисфункции левого желудочка с основными лабораторно-генетическими параметрами, определены фенотипы коморбидности больных с ИМ, изучены факторы неблагоприятного прогноза. Материалы, использованные в работе адекватны, своевременны и отражают внутреннюю логику работы. Результаты работы убедительны, статистически значимы и четко документированы.

Наименование темы диссертации соответствует ее содержанию. Основные научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают содержание выполненного диссертационного исследования и согласуются с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации логически вытекают из материалов исследования, демонстрируют достижение автором поставленной цели. Исходя их вышесказанного, положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации полностью обоснованы.

Научная новизна и практическая значимость полученных автором диссертации результатов

Научная новизна диссертационного исследования Шишкиной Е.А. не вызывает сомнения, поскольку полученные в результате выполнения работы данные позволили сформулировать концепцию о развитии ИМ и его неблагоприятных исходов у больных трудоспособного возраста на фоне сочетания традиционных факторов риска с коморбидной патологией, включая патологию органов пищеварения. Автором впервые обозначен вклад коморбидности в развитие неблагоприятных исходов ИМ у выбранной когорты пациентов. Разработана оригинальная математическая модель, позволяющая с помощью

комплексного анализа лабораторных данных с высокой точностью прогнозировать степень выраженности коронарного атеросклероза.

В исследовании определены клинико-лабораторные и генетические предикторы неблагоприятного прогноза для пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Впервые показано, что такие параметры, как индекс Gensini ≥48 баллов и гомозиготный генотип СС гена eNOS (C786T) обладают предикторной значимостью в отношении риска развития повторных коронарных событий у данной категории больных наряду с возрастом, анемией и артериальной гипертензией. Впервые определена совместная значимость гипергомоцистеинемии и повышения уровня ФНО для формирования систолической дисфункции миокарда в подостром периоде ИМ.

Полученные результаты и выдвинутые автором научные положения имеют Практическую практического здравоохранения. ценность значение для представляет создание банка данных пациентов, перенесших ИМ в молодом и возрасте c изучением территориальной распространенности среднем традиционных факторов риска и структуры коморбидности при обсуждаемой кардиологической нозологии, возрастных и гендерных особенностей. В работе уточнена прогностическая значимость шкалы GRACE 2.0 для оценки вероятности наступления летального исхода в течение первого года после индексного ИМ у пациентов трудоспособного возраста. Представлен оригинальный алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов в течение года после развития инфаркта миокарда, позволяющий выделить группу, требующую наиболее активного лечения и диспансерного наблюдения на этапе оказания амбулаторной помощи. Доступность определения параметров неблагоприятного прогноза и возможность их использования в оценке и оптимизации прогноза у больных несомненным работы. достоинством трудоспособного возраста является Результаты диссертационной работы могут быть использованы в практической деятельности кардиологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, оказывающих медицинскую помощь больным ИМ.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав, описывающих результаты собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 337 наименований работ, их которых – 122 отечественных и 215 иностранных источников. Иллюстративный материал включает 48 таблиц и 50 рисунков. Текст работы размещен на 272 страницах текста, набранного компьютерным способом.

Во введении изложены цель и задачи исследования, автор аргументированно обосновывает актуальность выбранного направления исследования, характеризует его новизну и практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты научного поиска, и соответствуют полученным выводам исследования.

Первая глава представляет всесторонний и вполне достаточный по объему аналитический обзор литературы по представленной проблеме с преимущественным использованием литературных источников за последние 5 лет. Шишкина Е.А. отразила актуальные представления о патогенетических и клинических особенностях ИМ у больных трудоспособного возраста. В результате обобщения роли различных патогенетических факторов при ИМ, автор приходит к выводу о том, что значимость традиционных факторов риска в формировании ИМ у пациентов молодого и среднего возраста не столь однозначна, а роль генетических и биохимических маркеров в патогенезе ИМ и его осложнений требует дальнейшего изучения.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Дизайн исследования является четким, понятным и оптимален для решения поставленных диссертантом задач. Описанные клинические и лабораторно-инструментальные методы, а также способы статистической обработки являются вполне современными и адекватными поставленным задачам.

В третьей главе представлены результаты сравнительного анализа лабораторных и инструментальных параметров у больных ИМ в зависимости от принадлежности пациентов к различным возрастным группам. Приводятся данные о возрастных и гендерных особенностях коморбидности у больных инфарктом молодого и среднего возраста, представлена сравнительная миокарда характеристика показателей гемограммы, рутинных биохимических параметров у пациентов с ИМ разных возрастных периодов, половой принадлежности, глубиной поражения миокарда. Затем описаны эхокардиографические и ангиографические данные, их корреляции с лабораторными маркерами. Согласно полученным данным, больные ИМ в возрасте до 60 лет характеризуются средним уровнем коморбидности (ИЧ составил 2,71±0,08 балла). Среди пациентов с ИМ увеличение доли лиц со средним и высоким уровнем коморбидности происходит уже после 40 лет (ОШ = 12,35; 95% ДИ: 5,76 - 26,46, p=0,000). Показана прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного в отношении оценки риска тяжелого поражения коронарных артерий.

В *четвертой* главе описана ассоциация ряда лабораторных и инструментальных маркеров с летальность и возникновением повторного ИМ в течение 12 месяцев наблюдения. Показано, что значение нейтрофильно-лимофицтарного индекса \geq 4,5 повышает риск развития летального исхода в течение 12-ти месяцев наблюдения в 5,28 раз (ОШ = 5,28, 95% ДИ:1,66–16,83, р = 0,005), а уровень гемоглобина \leq 130 г/л – в 4,43 раза (ОШ = 4,43, 95% ДИ:1,53–12,82, р = 0,006). Методом логистической регрессии определены 3 показателя, оказывающих влияние на вероятность развития повторного ИМ в течение годового

периода наблюдения у больных ИМ трудоспособного возраста, перенесших коронарную реваскуляризацию: фракция выброса левого желудочка менее 50 % (ОШ = 3,95; 95 % ДИ: 1,08 – 14,45; p=0,037), анемия при поступлении (ОШ = 5,29; 95 % ДИ: 1,29 – 21,59; p=0,020), индекс Gensini \geq 48 (ОШ=10,63; 95 % ДИ: 2,49 – 45,28; p=0,001).

В пятой главе приводится оценка клинической и прогностической значимости маркеров воспаления и гомоцистеина у больных ИМ молодого и среднего возраста. В этой главе сравниваются маркеры воспаления (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО) у больных ИБС стабильных форм и молодых лиц с ИМ. Приводятся данные корреляционного анализа величины данных маркеров тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий, систолической дисфункцией левого желудочка. Приводятся данные о взаимосвязи величины воспалительных маркеров и маркеров концентраций некроза миокарда. лабораторных, инструментальных Описывается взаимосвязь рутинных показателей с величиной сывороточной концентрации интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО, а также цитокинового индекса.

В главе *шесть* проводится результаты исследования, построенного по принципу «случай-контроль» ассоциации полиморфизма генов AGT (*Thr174Met*), eNOS (*Glu298Asp*), eNOS (*T786C*), *TNF* (*G4682A*), *MTHFR* (*C677T*) у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте с клиническими данными и течением заболевания. Результаты проведенного исследования показали, что развитие ИМ у пациентов молодого и среднего возраста ассоциировано с носительством минорного аллеля *T* гена eNOS. Носительство минорного аллеля *A* и генотипа *GA* гена *TNF* повышает риск возникновения ИМ у данной категории больных более чем в 2 раза. Установленные взаимосвязи позволяют индивидуализировать риск развития ИМ у пациентов в возрасте до 60 лет. Показано, что генотип гена eNOS ассоциирован с степенью коронарного

атеросклероза и может быть использован для неинвазивной оценки степени поражения KA.

В заключительной части диссертационной работы (глава обсуждение полученных результатов) проанализированы основные взаимосвязи факторов риска, коморбидности, маркеров воспаления и генетических параметров с клиническими особенностями и исходами инфаркта миокарда, приведены ссылки на работы других авторов, сделан акцент на результатах, положенных в основу собственной концепции, отражающей особенности развития заболевания у лиц молодого и среднего возраста.

практические рекомендации являются логичным Выводы B полной мере соответствуют полученных результатов, продолжением поставленным задачам, отражают актуальность, научную новизну и практическую значимость диссертационного исследования. Обоснованность их не вызывает Автореферат полной соответствует содержанию сомнений. B мере диссертационной работы, четко отражает ее суть.

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, в том числе — 16 статей в российских и зарубежных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК для публикации результатов исследований по докторским диссертациям, 2 монографии, оформлены 2 приоритетные справки на патенты. Публикации полностью отражают основные результаты и выводы диссертационного исследования.

К работе имеются некоторые замечания стилистического характера: так, как правило названия генов и аллелей выделяется в тексте курсивом, имеются опечатки в ссылках на рисунки (стр.174), в последнее время чаще вместо термина «фактор некроза опухоли альфа» принято употреблять без слова «альфа», поскольку так называемый фактор некроза опухоли бета в настоящее время называют

лимфотоксином. Однако, в целом оценка работы положительная, указанные замечания не носят принципиального характера.

Считаю необходимым задать автору несколько вопросов дискуссионного характера:

- 1. Как часто среди больных Вашей группы встречались пациенты с семейной формой гиперхолестеринемии.
- 2. В диссертации не описана частота кровотечений, в то же время, данное осложнение в связи с использованием активной антитромботической терапии как правило, присутствует в определенном проценте случаев. Какова была частота кровотечений в обследованной группе?
- 3. Кроме исходных характеристик больного на удаленный прогноз оказывает влияние и приверженность к лечению. Оценивался ли данный параметр у Ваших больных?
- 4. В последние годы активно обсуждается проблема инфаркта миокарда у больных без стенозирующего атеросклероза (MINOCA), как часто встречался этот феномен в диссертационном исследовании?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шишкиной Екатерины Андреевны молодого среднего возраста: «Инфаркт миокарда y ЛИЦ патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы в области современной кардиологии, связанной с выявлением особенностей возникновения и течения ИМ, а также прогнозирования его исходов у лиц молодого и среднего возраста, что имеет существенное значение для практической медицины.

По своей актуальности, научной и практической новизне, достоверности полученных результатов диссертационная работа Шишкиной Екатерина Андреевны соответствует всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, в том числе к требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (в действующей редакции), а ее автор, Шишкина Е.А., заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Доктор медицинских наук, профессор, Заведующий первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения города Москвы»

Затейщиков Дмитрий Александрович

Подпись Д.А.Затейщикова заверяю

«28» января 2021 г.

Начальник отдела кадров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения города Москвы»

Мартон А.Е.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г.Москвы», 121309, г. Москва, ул. Алябьева, д.7/33, телефон: +7(499)146-82-94, e-mail: gkb51@zdrav.mos.ru, сайт:gkb51.com

ьница № 51