

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Шишкиной Екатерины Андреевны «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», представленную в специализированный диссертационный совет Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология

Актуальность исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти в мире, в России на долю болезней системы кровообращения приходится около 50% всех летальных случаев и лидерство по инвалидизации населения. ИБС обуславливает значительную часть сердечно-сосудистых событий, а инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее тяжелых проявлений ишемической болезни сердца. Несмотря на достигнутые за последние десятилетия существенные успехи в области эндоваскулярного лечения больных ИМ, уровень смертности от данной нозологии в Российской Федерации остается достаточно высоким. Наблюдаемый в последнее время рост заболеваемости ИМ в когорте пациентов трудоспособного возраста представляет собой важную социально-экономическую проблему из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смерти, дополнительно подчеркивает актуальность поднимаемой в исследовании темы.

В эпоху современной персонализированной медицины изучение возможностей прогнозирования неблагоприятных исходов ИМ невозможно без учета индивидуальных особенностей пациента. Известно, что больные ИМ представляют собой достаточно неоднородную популяцию и различаются по характеру проведенной реваскуляризации, структуре коморбидности,

приверженности к лечению, гендерным и возрастным характеристикам, набору факторов сердечно-сосудистого риска. Несмотря на то, что идентификация параметров неблагоприятного прогноза может иметь непосредственное практическое значение для стратификации риска в постинфарктном периоде, исследования, посвященные возможностям прогнозирования ИМ и его осложнений в когорте пациентов трудоспособного возраста, достаточно скромно представлены в отечественных источниках. Таким образом, представляется перспективным проведение научных исследований, направленных на комплексное изучение факторов риска, клинико-генетических компонентов ИМ, структуры коморбидности у данной категории больных. Комплексное изучение вышеперечисленных параметров позволит уточнить вклад отдельных факторов в развитие неблагоприятного прогноза, повысить качество стратификации риска и оптимизировать стратегию ведения таких пациентов. Исходя из вышеизложенного, тема диссертационной работы Шишкиной Е.А. представляется весьма актуальной и своевременной для выполнения.

Обоснованность результатов исследования

Сформулированные диссертантом научные положения, выводы и практические рекомендации корректны и адекватны, согласуются с последовательными этапами исследования в соответствии с наименованием выбранной темы. Формулировка задач диссертации с достаточной ясностью высвечивает различные аспекты поставленной цели. Цель и задачи исследования соответствуют состоянию научной проблемы современной кардиологии и позволили автору раскрыть основные положения работы. Четко изложены критерии включения в исследование и исключения из него. Дизайн работы оптимален для реализации цели исследования. Объем наблюдений достаточен – 424 человека для первого этапа и 210 человек – для второго. Выдержанная внутренняя логика работы применима ко всем полученным лично соискателем результатам.

Достоверность результатов диссертации

Достоверность результатов диссертации обосновывается достаточным объемом наблюдений (всего обследовано 424 пациента с ИМ). Помимо этого, достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается широким использованием средств современного клинического, лабораторно-инструментального, генетического анализа и обеспечена многоплановостью обследований. Статистический анализ полученных результатов проведен на высоком научно-методическом уровне, примененные в работе методы статистического анализа вполне современны и полностью соответствуют поставленным задачам (критерии Стьюдента, Манна-Уитни, Пирсона, Спирмена, множественный регрессионный анализ, ROC-анализ). Интерпретация результатов проведена вполне корректно. Выводы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам. Все это позволяет считать полученные результаты безусловно достоверными.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных в диссертационной работе данных обеспечена с одной стороны, применением современных исследовательских методик. С другой стороны, анализ и трактовка полученных результатов проведены в соответствии с действующими международными и российскими рекомендациями. Достоверность выводов работы определяется также адекватным и корректным применением методов статистического анализа, использование которого осуществлено с клинических позиций.

Новизна исследования заключается в том, что автором представлена и логически обоснованная концепция, дополняющая существующую гипотезу возникновения и развития ИМ. Е.А.Шишкина, с учетом результатов своего исследования, логично обосновывает возможность того, что ИМ в молодом и среднем возрасте возникает не только на фоне высокой распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и генетической предрасположенности. На развитие постинфарктных осложнений

существенный вклад оказывает индекс коморбидности Чарлсон, маркеры воспаления и гипергомоцистеинемия, носительство некоторых генетических полиморфизмов.

Впервые сопоставлен широкий спектр клинико-демографических, лабораторных, инструментальных и генетических параметров, а также выделены особенности клинического течения ИМ и его осложнений у больных различных возрастных групп (молодого и среднего возраста), показаны прогностически неблагоприятные ассоциации.

Автором впервые комплексно исследованы сывороточные маркеры воспаления и гипергомоцистеинемия в остром периоде ИМ, определена совместная диагностическая значимость гипергомоцистеинемии и повышения уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) для формирования систолической дисфункции миокарда в подостром периоде ИМ. Автором впервые установлена взаимосвязь интерлейкина (ИЛ) и ФНО- α , нейтрофильно-лимфоцитарного и цитокинового индексов, а также носительства генотипа T/C rs 2070744 гена *eNOS* с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Оценка практической значимости

Практическая значимость результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений. Одним из наиболее существенных для практики результатов исследования является определение клинико-лабораторных и генетических предикторов неблагоприятного прогноза ИМ в молодом и среднем возрасте. Показано, что такие параметры, как возраст старше 40 лет, АГ в анамнезе, анемия на момент поступления в стационар, индекс Gensini ≥ 48 баллов и гомозиготный генотип CC гена *eNOS* (C786T) обладают предикторной значимостью в отношении риска развития повторных коронарных событий у данной категории больных.

Безусловным достоинством диссертации является разработка с применением метода регрессионного анализа математического модуля,

позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать риск развития постгоспитальной летальности. Предлагаемая автором методика прогнозирования проста в исполнении, доступна, легко воспроизводима, не требует дополнительных экономических затрат.

Практическая значимость диссертации заключается и в обосновании необходимости комплексного обследования пациентов трудоспособного возраста в остром периоде ИМ с оценкой уровня коморбидности с использованием индекса Чарлсон. Персонализированный подход к профилактике повторных коронарных событий предполагает желательность генетического анализа для определения полиморфных маркеров rs 2070744 гена eNOS.

Кроме того, автор с практической точки зрения обосновывает, что для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза целесообразно оценивать доступный в рутинной клинической практике лабораторный показатель – нейтрофильно–лимфоцитарный индекс (НЛИ). При значении $\text{НЛИ} > 4,32$ необходимо учитывать, что пациент может иметь высокую вероятность наличия тяжелого атеросклероза коронарных артерий.

Таким образом, результаты диссертационного исследования непосредственно относятся к практической медицине.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа построена по традиционному плану и состоит введения, обзора литературы, описания материалов и методов, четырех глав результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 337 наименований работ, из которых – 122 отечественных и 215 иностранных источников. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Объем диссертации достаточный и составляет 272 страницы компьютерного текста.

Во введении автор с достаточной полнотой изложил все необходимые разделы. Автором убедительно обоснована актуальность выбранной для исследования темы, четко сформулирована его цель, представлены основные задачи и положения, выносимые на защиту, отражена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Обзор литературы написан грамотно, хорошо структурирован, с привлечением большого количества научных работ, с тщательным анализом отечественных и зарубежных источников, преимущественно опубликованных за последние 5 лет, в достаточной мере охватывает различные аспекты изучаемой темы. Знакомство с данной главой логично подводит читателя к обоснованию цели и задач выполненного исследования.

Во второй главе с необходимой полнотой представлены исследовательские методики, исчерпывающая характеристика обследованных пациентов и используемые в работе методы статистического анализа. Последующие главы отражают результаты собственных исследований и представляют детальное описание полученных автором собственных данных, выявленных взаимосвязей и тенденций. Материал изложен последовательно, понятно и хорошо воспринимается при чтении.

Глава «Обсуждение результатов» представлена весьма содержательно, с привлечением как собственных результатов, так и в сопоставлении с данными ведущих отечественных и зарубежных ученых. Выводы и практические рекомендации работы сформулированы четко, содержат конкретные формулировки, в то же время являются весьма ёмкими.

Материалы диссертации отражены в 31й научной работе, в том числе – в 16ти статьях в российских и зарубежных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК для публикации результатов исследований по докторским диссертациям, 2 монографии. Получены две приоритетные справки на патенты.

В целом работа Шишкиной Екатерины Андреевны актуальна, написана хорошим литературным языком и позволяет судить об авторе, как о широко

эрудированном специалисте в области кардиологии. Автор демонстрирует самостоятельность и глубину суждений. Автореферат отражает основные положения работы, ее объем, новизну, практическую значимость, актуальность и соответствует цели исследования диссертации. Принципиальных замечаний по оппонируемой работе нет.

В качестве дискуссии считаю возможным задать автору ряд вопросов:

1. Какие клинические проявления анемии наблюдались, проводилось ли дополнительно какое-либо исследование при снижении уровня гемоглобина?
2. Учитывая, что в Вашем исследовании АГ являлась ведущим фактором риска, какова была частота достижения целевого уровня АД?
3. Не связываете ли Вы сердечно-сосудистые события (повторные инфаркты, летальные случаи) с неприверженностью к рекомендованной терапии?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шишкиной Екатерины Андреевны на тему «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинко-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная медико-социальная проблема по изучению новых звеньев в патогенезе ИМ в когорте больных молодого и среднего возраста, приводятся комплексные модели прогноза возникновения повторных коронарных событий и наступления летальности в течение года постгоспитального наблюдения, что определяет совершенствование тактики ведения данных пациентов. Работа имеет научную новизну и большое значение для практического здравоохранения.

Диссертационная работа Шишкиной Екатерины Андреевны по актуальности решаемой научной проблемы, представленного материала, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный врач УР и РФ, заведующий
кафедрой госпитальной терапии с курсами
кардиологии и функциональных
методов диагностики
ФПК и ГП ФГБОУ ВО ИГМА
Минздрава России



Николай Иванович Максимов

15 января 2021 г.

Подпись Н.И.Максимова заверяю
Начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России



Светлана Петровна Овечкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России), 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281 тел.8-(3412)-52-62-01 факс: 8-(3412)-65-81-67
Официальный сайт: <http://www.igma.ru>