

«УТВЕРЖДАЮ»
Первый проректор,
проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»,
доктор профессор, член-корреспондент РАН



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертационной работы

Шишкиной Екатерины Андреевны на тему «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на достигнутые на сегодняшний день успехи в области первичной и вторичной профилактики ИБС, в том числе в эндоваскулярном лечении ее острых форм, заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) у лиц трудоспособного возраста имеет тенденцию к росту, а смертность, связанная с ним, сохраняется на высоком уровне. Все это определяет актуальность совершенствования лечебно-диагностических подходов, в том числе с применением научно-обоснованных моделей прогнозирования краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных исходов ИМ, имеющих целью повышение эффективности стратегии профилактики их развития.

В то время как клинические особенности, факторы риска, предикторы прогноза в общей популяции больных ИМ изучены достаточно полно, в когорте лиц среднего и особенно молодого возраста необходимы дополнительные уточняющие исследования. Накопленные в литературе данные позволяют считать, что возникновение ИМ у лиц молодого и среднего возраста может быть обусловлено не только традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. В настоящее время представлено достаточное количество сведений о влиянии факторов неспецифического воспаления, дисфункции эндотелия, гипергомоцистинемии на патогенез инфаркта миокарда, но данные о влиянии этих факторов риска у молодых больных ограничены. Все больше информации появляется о предикторной ценности ряда генетических маркеров, как для развития ИМ, так и для

возникновения неблагоприятных исходов заболевания. Использование генетических данных достаточно новая и перспективная возможность для стратификации риска возникновения ИМ и его осложненного течения. Тем не менее, дискуссия о влиянии генетического полиморфизма на фенотипические особенности ИМ и его прогноз в когорте больных молодого и среднего возраста продолжается.

Кроме того, на протяжении последних десятилетий среди пациентов кардиологического профиля отмечается существенное увеличение доли лиц с коморбидностью. Имеются сведения о неблагоприятном влиянии ассоциированных заболеваний на прогноз пациентов, перенесших ИМ, однако исследований, представляющих подробные сведения об особенностях коморбидности у больных ИМ молодого и среднего возраста, недостаточно.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Шишкной Е.А., посвященная совершенствованию системы стратификации риска с привлечением дополнительных клинико-патогенетических предикторов развития ИМ и его неблагоприятного прогноза у больных молодого и среднего возраста, представляет несомненный практический и научный интерес.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема диссертации утверждена ученым советом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России от 25.12.2019 г. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер диссертационного исследования 115030310059.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертации обусловлена рядом сформулированных автором положений, которые легли в основу оригинальной концепцией развития ИМ и его осложнений у больных молодого и среднего возраста, в которой синтезирована роль традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и коморбидности, генетических полиморфизмов, маркеров системного воспаления и гипергомоцистеинемии. Определено, что наступление летального исхода в течение первого года после ИМ может определяться не только тяжестью систолической дисфункции левого желудочка, но и изменением соотношения клеточных популяций лейкоцитов и анемией.

В диссертационной работе Шишкной Е.А. проведена комплексная оценка региональной распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний и структура коморбидности у больных ИМ молодого и среднего возраста, определены генетические, ангиографические, лабораторные параметры, влияющие на годовой постгоспитальный прогноз у данной категории больных.

Особый практический интерес имеют выявленные возрастные и гендерные особенности сопутствующих заболеваний у жителей Пермского края, перенесших инфаркт миокарда в молодом и среднем возрасте. Впервые продемонстрирован вклад коморбидности в развитие повторного ИМ у жителей Пермского края, определено прогностическое значение индекса Чарлсона в отношении риска наступления летального исхода в течение года после коронарного события.

У пациентов молодого и среднего возраста с ИМ продемонстрирована сопряженность между маркерами системного воспаления (ИЛ-6, ФНО- α) и нейтрофильно-лимфоцитарным индексом (НЛИ), а также значимость последнего для оценки риска наступления летальных исходов в течение года после острого коронарного события. Объективизация тяжести коронарного атеросклероза с использованием шкалы Gensini позволила применить получаемые данные в прогнозировании риска повторного ИМ с определением «точки разделения».

В результате генетического обследования изучаемой когорты пациентов определены клинические и гендерные особенности полиморфизма генов TNF- α (G4682A) и eNOS (Glu298Asp), ассоциированных с риском развития ИМ у больных молодого и среднего возраста, жителей Пермского края. Определен генотип гена eNOS, наиболее значимо ассоциированный с фактом перенесенного ИМ у данной категории больных. Установлены ассоциации минорного аллеля Т и С/Т генотипа гена AGT с формированием промежуточной фракции выброса (ФВ) у лиц молодого и среднего возраста в подострой стадии ИМ.

При проведении многофакторного анализа автором были построены математические модели, позволяющие с высокой степенью вероятности прогнозировать риск развития неблагоприятных исходов у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом и среднем возрасте.

Научную новизну диссертационного исследованию также подтверждают полученные приоритетные справки на патенты: «Способ прогнозирования риска развития повторного инфаркта миокарда у мужчин трудоспособного возраста», № 2020124541 от 24.07.2020; «Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте» № 2020132048 от 30.09.2020.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Областью исследования представленной научной работы является изучение клинико-патогенетических закономерностей возникновения ИМ и предикторов его неблагоприятного прогноза у пациентов молодого и среднего возраста (содержание пунктов 3, 6, 11, 12, 13, 15 Паспорта специальности 14.01.05 – кардиология. Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.05 – кардиология.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные автором результаты расширяют современное представление о закономерностях развития ИМ и его неблагоприятных исходов у пациентов молодого и среднего возраста. Практическую ценность представляет создание банка данных пациентов, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте, с изучением территориальной распространенности традиционных факторов риска и структуры коморбидности при обсуждаемой кардиологической нозологии, возрастных и гендерных особенностей.

На основании ретроспективного анализа впервые показано, что такие параметры, как возраст старше 40 лет, АГ в анамнезе, анемия на момент поступления в стационар, индекс Gensini ≥ 33 баллов обладают предикторной значимостью в отношении риска развития повторных коронарных событий у данной категории больных.

Продемонстрировано, что в подострой стадии ИМ нейтрофильно-лимфоцитарный индекс выше при более распространенном атеросклерозе коронарных артерий, что в реальной клинической практике может быть использовано для оценки предтестовой вероятности тяжести поражения коронарного русла. С этой же целью в качестве косвенного ориентира имеет перспективу быть применимым выявление гипергомоцистеинемии и повышения уровня ФНО- α , оказавшихся связанными с вероятностью формирования систолической дисфункции миокарда в подостром периоде инфаркта миокарда.

Автором для практического здравоохранения представлен алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов в течение первого постгоспитального года для больных ИМ молодого и среднего возраста, который включает следующие операционные характеристики: нейтрофильно-лейкоцитарный индекс $\geq 4,5$; уровень гемоглобина ≤ 130 г/л; фракцию выброса левого желудочка $\leq 40\%$. Предлагаемый алгоритм позволяет выделить из этой категории больных, нуждающихся в наиболее активном лечении и диспансерном наблюдении на этапе оказания амбулаторной помощи.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования Шишкиной Е.А. результаты имеют теоретическое и практическое значение. Работа имеет прикладной характер, так

как решает вопросы прогнозирования развития неблагоприятных исходов у больных, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте. Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в работе врачей-кардиологов первичных сосудистых отделений, региональных сосудистых центров, в работе специалистов амбулаторно-поликлинического звена, а также использоваться при обучении студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, слушателей факультетов последипломного образования. К настоящему моменту результаты диссертационной работы внедрены в работу отделений ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, медицинских клиник ООО Клиника Комплексной медицины «Клиницист», ООО «Клиника Эксперт Пермь», ООО «Медицина Альфастрахования». Основные положения и практические результаты диссертационного исследования включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, определяются достаточным объемом наблюдений, адекватным методологическим подходом и корректной статистической обработкой полученных данных.

Автором исследования проведен большой объем работы по созданию регистра, как базы для комплексного изучения факторов риска, лабораторных, в том числе генетических, и инструментальных маркеров оценки риска летального исхода, повторного ИМ, развития систолической дисфункции у лиц молодого и среднего возраста с ИМ. Дизайн работы оптимален для решения обозначенных проблем. Объем наблюдений достаточен – 424 человека для первого этапа и 210 человек – для второго, с предварительным расчетом выборки для достижения заложенной мощности исследования. К достоинствам планирования можно отнести выделение в диапазоне от 18 до 60 лет двух подгрупп для предоставления данных, что повышает достоверность информации за счет уменьшения размаха по возрасту. Описанные клинические и лабораторно-инструментальные методы, а также способы статистической обработки являются вполне современными и адекватными поставленным задачам.

Задачи исследования соответствуют теме работы и позволяют достичь поставленную цель. Выводы и практические рекомендации соответствуют задачам и вытекают из полученных результатов собственных исследований.

Оценка содержания диссертации в целом

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, шести глав, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы содержит 337 наименований работ, из которых – 122 отечественных и 215 иностранных источников. Иллюстративный материал включает 52 таблицы и 48 рисунков. Объем диссертации достаточный и составляет 272 страницы компьютерного текста. Во введении автор обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. Дальнейшее изложение фактического материала выполнено стройно и последовательно в соответствии с этими формулировками.

Главы, посвященные изложению и обсуждению полученных автором собственных данных, написаны хорошим литературным языком, текстовый материал уместно дополняют графики и таблицы, содержащие статистически обработанные количественные характеристики регистрируемых процессов. Особого внимания заслуживают разделы, посвященные разработке математических моделей с использованием регрессионного и ROC-анализа для оценки прогнозирования инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста с учетом генетических, биохимических и иммунных маркеров. Автор предстает грамотным исследователем, удачно объединяет изучаемые характеристики.

Статистические расчеты математически обосновывают выявленные изменения, демонстрируют ценность предлагаемых параметров. В заключении автор приводит детальное обсуждение полученных результатов, сопоставляя их с данными литературных источников. Формулировки выводов в полной мере соответствуют поставленным задачам. Результаты удачно иллюстрированы двумя клиническими примерами.

Поставленные цель и задачи решены полностью, научные положения и выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично следуют из содержания диссертации.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

Вместе с тем возникли вопросы, которые требуют обсуждения в рамках дискуссии.

1. Из введения не совсем понятно, почему в Пермском крае распространность традиционных факторов риска и полиморфизма некоторых генов, изучение которой закреплено в 1 и 4 задачах, могла отличаться от распространенности в других регионах. Удалось ли автору выявить какие-нибудь особенности и если да, то чем они объясняются?

2. Не считает ли автор, что в рамках поперечного исследования (подисследование №2) делать выводы о предикторном значении выделенных маркеров несколько преждевременно?

3. Как подтверждалось наличие хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка и насколько корректно обсуждать риск ее развития в подострой стадии ИМ?

4. В исследовании продемонстрирована связь между выраженностью маркеров воспаления и тяжестью коронарного атеросклероза. Не считает ли автор, что эта ассоциация опосредована обширностью некроза миокарда?

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с п.25 Положения о присуждении ученых степеней, построен по традиционному плану, логично структурирован, содержит изложение важных результатов работы. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликована 31 научная работа, в том числе – 16 статей в российских и зарубежных рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК для публикации результатов исследований по докторским диссертациям, 2 монографии.

Заключение

Диссертация Шишкной Екатерины Андреевны «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», выполненная на кафедре госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России, выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора, члена-корр. РАН Хлыновой Ольги Витальевны и доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Туева Александра Васильевича, является самостоятельным завершенным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная проблема кардиологии – определение особенностей развития инфаркта миокарда и усовершенствование прогнозирования его исходов у лиц молодого и среднего возраста, основанных на оригинальной интерпретации результатов исследования значимости современных возможностей диагностики, в том числе, данных ангиографии, определения иммуновоспалительного и генетического профиля пациента.

По объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Шишкной Екатерины Андреевны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в редакциях от 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 № 650,

28.08.2017 № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы Шишканиной Е.А. «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза» был обсужден и одобрен на заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева (зав. кафедрой член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Кобалава Ж.Д.) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 17 декабря 2020г., протокол № 9.

Профессор кафедры внутренних болезней
с курсом кардиологии и функциональной
диагностики им. академика В.С. Моисеева
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук,
профессор

18 декабря 2020г.

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «РУДН», д.м.н., профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 6. Телефон: 8 495 434 53 00. Эл. почта: rector@rudn.ru. Сайт: <http://www.rudn.ru>.

Киякбаев Гайрат Калуевич

