

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Яхонтова Давыда Александровича на диссертацию Александренко Виктории Анатольевны на тему **«Прогнозирование индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом молекулярно-генетических факторов»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 — кардиология

Актуальность избранной темы. Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда остаются одними из главных, доминирующих социально-экономических проблем не только кардиологии, но и современной медицины в целом. Данные сердечно-сосудистые заболевания рассматриваются с позиции фундаментальных аспектов неинфекционной пандемии, поражающей миллионы людей во всем мире, независимо от пола, возраста, расы, национальности и социального статуса. Но, несмотря на то, что на данном этапе кардиология достигла больших успехов в диагностике и лечении острых форм ишемической болезни сердца, данное заболевание по-прежнему ассоциируется с большой частотой развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений. Принципиальным моментом является тот факт, что пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда, в последующем имеют высокий риск развития осложнений, в частности повторных нефатальных инфарктов миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Учитывая высокую заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения, зачастую с трудом прогнозируемых, в настоящее время несомненно актуальность исследований стратегий оценки управления рисками развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного инфаркта миокарда с использованием новейших независимых высокотехнологичных молекулярно-генетических биомаркеров.

В патогенезе развития и прогрессирования таких заболеваний, как инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность одну из ведущих ролей играет гиперактивация симпато-адреналовой системы, которая посредством своих медиаторов запускает процесс нейрогуморальной перестройки, оказывающей значимое влияние на течение и прогноз заболевания.

В настоящее время универсального единого метода оценки активности симпато-адреналовой системы не существует. Многочисленные исследования с использованием различных методов оценки, как прямых, так и косвенных, демонстрируют противоречивые результаты. В этой связи отдельного внимания заслуживает простой в практическом применении и экономически доступный способ оценки, разработанный отечественными учеными – «экспресс-метод» определения адренореактивности организма. В ряде исследований данный метод показал свои преимущества, однако работ по применению данной методики у пациентов с инфарктом миокарда крайне мало, а их результаты не позволяют сделать убедительные выводы о возможности применения данной методики с целью прогнозирования неблагоприятных исходов заболевания. Все эти обстоятельства подчеркивают чрезвычайную актуальность диссертационной работы Александренко В.А., в которой доказана возможность использования показателя бета-адренореактивности эритроцитов у пациентов как в острую стадию инфаркта миокарда, так и с целью прогнозирования последующих осложнений, в частности, прогрессирования хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. Актуальность данной работы заключается также в том, что автор убедительно продемонстрировала необходимость изучения и практического применения данного косвенного метода оценки активности симпато-адреналовой системы у пациентов с инфарктом миокарда.

Другим немаловажным и актуальным аспектом работы является оценка такой важной составляющей, как наследственность, реализуемая

посредством анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов, вносящих вклад в патогенетические механизмы инфаркта миокарда. Учитывая тот факт, что генетическая составляющая такого многофакторного заболевания, как инфаркт миокарда, реализуется через полиморфизм генов-кандидатов, выделение главных патогенетических звеньев инфаркта с анализом кодирующих их однонуклеотидных полиморфизмов позволит выявлять неблагоприятные полиморфные варианты единичных нуклеотидов, присутствие которых в генотипе ухудшает прогноз пациентов. В работе Александренко В.А. доказана информативность генетических полиморфизмов в качестве дополнительных прогностических маркеров риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда, что, несомненно, подчеркивает актуальность и востребованность данной научной работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации достаточно высока и не вызывает сомнений. Автор для формулирования вышеуказанных заключений по итогам выполнения диссертационной работы использовал достаточный объем материала исследования, адекватно поставил задачи, обусловленные целью работы, использовал комплекс современных клинко-инструментальных и лабораторных методов, включая анализ бета-адренореактивности и генетические исследования. Автор избрал современные методы статистического анализа для обоснования полученных выводов, с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 и SPSS Statistics 20.0.

Научная новизна и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. В диссертационной работе Александренко В.А. исследована взаимосвязь уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с особенностями клинического течения острого инфаркта миокарда и постинфарктного периода. Исследованы основные предикторы развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда, учитывающие молекулярно-генетические факторы.

Достоверность научных положений диссертации обоснована использованием современных и высокоинформативных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, а также корректными методами статистического анализа.

В работе исследована роль различных генотипов по полиморфным вариантам rs4340 гена *ACE*, rs5918 гена *ITGB3*, rs662 гена *PON1*, rs769452 гена *APOE*, rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* у пациентов с инфарктом миокарда в рамках годового проспективного исследования.

Впервые установлена взаимосвязь уровня бета-адренореактивности мембран эритроцитов с полиморфизмом Arg389Gly гена *ADRB1* у пациентов с инфарктом миокарда. Выявлено, что носители генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* характеризуются повышенным уровнем показателя β -АРМ в остром периоде инфаркта миокарда.

В работе также впервые установлена ассоциация повышенного уровня показателя β -АРМ с таким осложнением острого периода инфаркта миокарда, как острая левожелудочковая недостаточность.

Оценена прогностическая значимость показателя β -АРМ в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда.

Разработана многофакторная регрессионная модель для оценки прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда на основании анализа бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

Разработана и апробирована на независимой выборке пациентов многофакторная регрессионная модель оценки суммарного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного острого инфаркта миокарда, включающая, наряду с

традиционными факторами риска, генетические маркеры. Проведена оценка качества разработанной модели и доказана ее универсальность, прогностическая точность и высокий потенциал широкого внедрения в клиническую практику.

Все вышеперечисленное обуславливает научную новизну настоящего исследования.

Практическая значимость данного исследования обусловлена тем, что полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты представляют интерес для внедрения в практическую деятельность врачей, осуществляющих ведение пациентов с острым инфарктом миокарда, на всех этапах. Полученные данные диссертационного исследования позволят оптимизировать длительное наблюдение и ведение пациентов, перенесших инфаркт миокарда путем применения многофакторной модели прогнозирования суммарного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в года после перенесенного инфаркта миокарда, учитывающей помимо традиционных факторов риска молекулярно-генетические предикторы.

Дополнительное определение уровня показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов через 6 месяцев после инфаркта миокарда, наряду с другими факторами риска, позволит выявить пациентов с повышенным риском прогрессирования хронической сердечной недостаточности во второе полугодие после перенесенного инфаркта миокарда.

Дополнительный анализ на определение полиморфизма I/D гена *ACE* позволит выявить группу лиц с повышенным риском отдаленных (годовых) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с целью персонифицированного подхода к их реабилитации и вторичной профилактике.

На основании полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации.

Принципиальных замечаний по методическим подходам, решению задач, обоснованности выводов и рекомендаций нет. Выводы логично вытекают из представленного материала и соответствуют поставленной цели и задачам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала и перечня таблиц.

Список литературы представлен 252 источниками, из которых 109 – отечественных и 143 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 27 таблиц и 9 рисунков.

Во введении убедительно обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, которые решались в процессе диссертационной работы.

В первой главе, посвященной обзору литературы, излагается современное представление о роли симпато-адреналовой системы в патогенезе острого инфаркта миокарда и постинфарктного периода, а также наиболее информативных и доступных способах изучения ее активности. Проанализирована генетическая составляющая патогенеза острого инфаркта миокарда с обоснованием выбранных для исследования полиморфизмов генов. Обоснована необходимость разработки моделей прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом молекулярно-генетических факторов.

Глава 2 посвящена описанию материала и методов исследования. Для решения поставленных задач в исследование было включено 62 пациента, перенесших острый инфаркт миокарда, у которых изучалась активность симпатоадреналовой системы по величине бета-адренореактивности мембран эритроцитов, а также наличие полиморфизмов исследуемых генов. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 12 месяцев после перенесенной коронарной катастрофы. Уникальной особенностью

представленной работы является наличие группы контроля, созданной на базе популяционной эпидемиологической программы Регистр острого инфаркта миокарда, численностью 120 человек, сопоставимой по основным клинико-anamнестическим показателям с основной исследуемой группой, в которой также был проведен генетический анализ. Проверка полученных в исследовании результатов на группе контроля убедительно доказала состоятельность предлагаемой математической модели в прогнозировании неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом наличия полиморфизма I/D гена ACE.

В главе 3 представлены данные о состоянии бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов в первые 6 часов от начала развития острого инфаркта миокарда, а также через 6 и 12 месяцев после перенесенного инфаркта. Выявлена взаимосвязь повышенного уровня β -АРМ с развитием острой левожелудочковой недостаточности, а также большим объемом поражения сердечной мышцы при инфаркте. Обнаружена ассоциация гена бета-1-адренорецепторов с показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

Установлен уровень показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде инфаркта миокарда ($\geq 35,4$ усл.ед.), являющийся фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта. Также установлен уровень показателя β -АРМ ($\geq 49,53$ усл.ед.), определяемый через 6 месяцев после инфаркта, являющийся, наряду с другими факторами риска, предиктором прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Разработан способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда.

Глава 4 посвящена описанию результатов генетического исследования.

На предмет ассоциаций с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде исследовались полиморфизм I/D гена ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), полиморфизм T1565C гена интегрина бета-3 (*ITGB3*), полиморфизм Q192R гена параоксоназы (*PON1*), полиморфизм Leu28Pro гена аполипопротеина E (*APOE*). Итогом главы стала разработка прогностической модели оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, учитывающая, наряду с традиционными факторами риска, генетические предикторы, а также ее апробация на независимой выборке.

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 опубликовано 17 научных работ, из них 6 - в журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени, 1 англоязычная статья, опубликованная в издании, индексируемом базой данных Web of Science, 1 глава в монографии и 1 патент.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Полученные автором результаты и новые научные положения целесообразно использовать в практической деятельности лечебных учреждений, оказывающих помощь пациентам с инфарктом миокарда, а также в учебном процессе клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских ВУЗов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат диссертации в полном объеме отражает содержание диссертационной работы и соответствует нормативным требованиям.

Личный вклад автора. Заключался в планировании исследования, разработке дизайна исследования, аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, непосредственном участии в

отборе пациентов и формировании групп исследования, анализе медицинской документации, проспективном наблюдении за пациентами, включенными в исследование, анализе результатов исследования и статистической обработке данных, а также написании тезисов и научных статей, оформлении патента Российской Федерации, выступлениях с докладами на ведущих российских и зарубежных конференциях.

При общем положительном впечатлении о работе, при тщательном знакомстве с материалом все же возникло одно замечание и ряд вопросов.

Замечание:

1. Вряд ли являются научной новизной возраст старше 65 лет на момент развития ОИМ и отсутствие достижения целевого АД при АГ в сочетании с ожирением через 6 месяцев после ОИМ как факторы риска прогрессирования ХСН

Вопросы:

1. Как влияли на показатель бета-АРМ АГ, сахарный диабет, ожирение?
2. Чем отличается термин «Обострение ИБС» от «Утяжеления функционального класса стенокардии» (табл.3.10, с.74)?
3. Как часто прогрессирование ХСН в течение года наблюдения сопровождалось снижением фракции выброса и назначались ли препараты группы АРНИ?
4. Может ли уровень бета-АРМ служить терапевтической мишенью лечения больных ОИМ или ПИКС?
5. Насколько доступны Ваши практические рекомендации по определению бета-АРМ эритроцитов в остром периоде инфаркта миокарда и в постинфарктном периоде в учреждениях практического здравоохранения?

Сделанное замечание не является принципиальным, а заданные вопросы обозначают интерес к работе, являются дискуссионными и никоим образом

не уменьшают научной ценности представленного на рецензию диссертационного исследования и его общей положительной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Александренко Виктории Анатольевны на тему «Прогнозирование индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом молекулярно-генетических факторов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи современной медицины – создание способа прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с использованием многофакторной математической модели, включающей, наряду с традиционными факторами риска, молекулярно-генетические предикторы.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в редакции от 01.10.2018 г. № 1168), а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии
и доказательной медицины

Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования

«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Яхонтов Давыд Александрович

630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52,
тел.: +7 (383) 222-32-04, e-mail: rector@ngmu.ru

