

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Матюшина Геннадия Васильевича 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 темы выполненной работы

Несмотря на достижения современной медицинской науки и практики, болезни системы кровообращения продолжают лидировать по уровню заболеваемости и смертности населения развитых стран. По данным европейского регистра, ишемическая болезнь сердца является причиной 1,8 миллионов смертей ежегодно. Вместе с тем, широкое внедрение высокотехнологичной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом приводит к постепенному снижению уровня летальности от острого инфаркта миокарда и увеличению количества больных, выживших после перенесенной коронарной катастрофы. Необходимо отметить, что пациенты, выжившие после перенесенного инфаркта миокарда и выписавшиеся из стационара, подвержены очень высокому риску летального исхода и повторных кардиоваскулярных событий. В течение первого года постинфарктного периода погибает до 15% больных, тогда как последующая ежегодная летальность данной категории пациентов составляет от 2 до 5%. Ведение постинфарктных пациентов представляется крайне сложной задачей, требующей максимальной персонализации медицинских воздействий в отношении каждого конкретного больного. В последние годы многочисленные шкалы-рискометры, предназначенные для прогнозирования клинического течения постинфарктного периода, основанные на классических критериях риска сердечно-сосудистых заболеваний, приобретают все большее значение. Вместе с тем, они не всегда справляются с поставленными задачами ввиду наличия

множества нетрадиционных и малоизученных факторов, включающих, в том числе, молекулярно-генетические аспекты коронарной болезни сердца.

Отдельного внимания заслуживает исследование роли гиперактивации симпатoadреналовой системы у пациентов с инфарктом миокарда. Известно, что в настоящее время не разработан единый подход к оценке активности симпатoadреналовой системы, что диктует необходимость углубленного изучения различных методик анализа ее активности и рассмотрения возможности применения их не только в научных целях, но и в практической деятельности врача. В этой связи, несомненно, актуальным является рассматриваемый в диссертационной работе метод анализа бета-адренореактивности мембран эритроцитов. Учитывая доступность анализируемой методики, использование данного анализа в практическом здравоохранении позволит расширить возможности прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда.

Вместе с тем, крупномасштабные полногеномные исследования обнаруживают около 50 локусов в ДНК человека, ассоциированных с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Таким образом, указанные сердечно-сосудистые заболевания являются полигенными, доля наследственного компонента в этиологии которых достигает от 50 до 60%. Все это указывает на необходимость рассмотрения генетических предикторов с позиции факторов риска и внесения их в шкалы прогнозирования у больных с инфарктом миокарда. Несмотря на вышесказанное, на сегодняшний день общепринятые рискометры в рутинной клинической практике не учитывают генетические особенности пациентов.

Таким образом, диссертационная работа Александренко Виктории Анатольевны по разработке новых подходов к прогнозированию индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом молекулярно-генетических факторов, безусловно, является актуальной.

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

В работе проанализирована динамика изменения уровня показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов у пациентов в острую стадию инфаркта миокарда, через 6 и 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда.

Автором впервые на группе пациентов с инфарктом миокарда исследована взаимосвязь показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, косвенно отражающего состояние симпато-адреналовой системы, с вариантами однонуклеотидных полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена бета-1 адренорецепторов. Установлено, что носительство генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* сопровождается повышенным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в остром периоде инфаркта миокарда. Кроме этого, обнаружена ассоциация повышенного уровня данного показателя с развитием острой левожелудочковой недостаточности при инфаркте миокарда.

Установлены конкретные значения показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, позволяющие стратифицировать пациентов в группу повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности прогрессирования хронической сердечной недостаточности, после перенесенного инфаркта миокарда. Разработана прогностическая модель оценки риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда на основании анализа бета-адренореактивности мембран эритроцитов.

Разработана многофакторная регрессионная модель, прошедшая апробацию на независимой выборке пациентов с инфарктом миокарда, для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, учитывающая молекулярно-генетические факторы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации в достаточной мере обоснованы и сомнений не вызывают. По итогам выполненной диссертационной работы автором использован достаточный объем материала исследования, адекватно поставлены цели и задачи, применены современные клинико-инструментальные, лабораторные и молекулярно-генетические методы исследования. Обоснование полученных выводов проведено с использованием корректных методов статистического анализа с помощью программ STATISTICA 10.0 и SPSS Statistics 20.0.

Практическая значимость диссертационной работы

Результаты диссертационной работы Александренко В.А. представляют большой интерес для использования в практической деятельности лечебных учреждений, оказывающих помощь пациентам с инфарктом миокарда. Полученные на основании диссертационного исследования данные позволят оптимизировать стратегию ведения больных с инфарктом миокарда, а также персонализировать подход к реабилитации и вторичной профилактике у данной категории пациентов.

Основные положения диссертационной работы с успехом могут быть использованы для формирования организационных мероприятий по улучшению медицинской помощи пациентам, перенесшим инфаркт миокарда.

Применение многофакторной регрессионной модели для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с учетом молекулярно-генетических факторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, позволит оптимизировать длительные наблюдения за данной категорией больных, а также своевременно профилактировать неблагоприятные исходы. Оценка наличия классических факторов риска с проведением дополнительного генетического анализа на определение I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у пациентов с инфарктом миокарда будет способствовать выделению

группы больных с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда.

Анализ классических факторов риска с дополнительным исследованием уровня показателя β -АРМ у пациентов спустя 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда позволит стратифицировать больных в группу повышенного риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности во втором полугодии после инфаркта миокарда.

Выдвигаемые автором научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, а также соответствуют цели диссертации и поставленным задачам.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертация написана в классическом стиле и по объему соответствует требованиям ВАК, а также паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки). Диссертационная работа изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, списка иллюстративного материала и перечня таблиц. Библиографический список включает 252 источника (109 отечественных и 143 иностранных). Диссертационная работа проиллюстрирована с помощью 27 таблиц и 9 рисунков.

Обзор литературы посвящен современным представлениям об эпидемиологии острого инфаркта миокарда, роли симпато-адреналовой системы в патогенезе острого инфаркта миокарда, а также постинфарктного ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности. Представлены данные о возможности использования косвенных методов оценки активности симпато-адреналовой системы, а именно анализа бета-адренореактивности мембран эритроцитов, при сердечно-сосудистой патологии. Развернуто представлены генетические аспекты инфаркта миокарда и обоснованы выбранные для исследования генетические полиморфизмы. Проанализированы возможности и перспективы молекулярно-генетического анализа в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов,

перенесших инфаркт миокарда, на основании чего описана необходимость комплексного подхода у данной категории больных с анализом молекулярно-генетических факторов.

Во второй главе, посвященной материалу и методам исследования, автор подробно описывает общую характеристику пациентов. Представлен четкий дизайн исследования. Так, согласно критериям включения и исключения были отобраны 62 пациента с острым инфарктом миокарда, которым проводился анализ бета-адренореактивности мембран эритроцитов и генетический анализ на определение полиморфизмов изучаемых генов. Пациентов наблюдали в течение следующих 12 месяцев. Группу контроля составили 120 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. При статистическом анализе данных использовались пакеты программ STATISTICA 10.0 и SPSS Statistics 20.0. Статистические методы, примененные автором при обработке результатов, выбраны корректно и являются общепринятыми в подобного рода медицинских исследованиях.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Установлены ассоциации показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с развитием острой левожелудочковой недостаточности, большим объемом поражения сердечной мышцы и более высокими концентрациями креатинфосфокиназы, кретинфосфоскиназы-MB и тропонина I в крови. Выявлена взаимосвязь полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* с повышенными значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов. Также проанализирована динамика изменения уровня показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов в первые 6 часов от начала развития инфаркта миокарда, через 6 и 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Определена роль показателя β -АРМ в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. Разработан способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом анализа бета-адренореактивности.

В четвертой главе оценена роль генетических факторов в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда. Проведен анализ полиморфизмов генов *ACE*, *ITGB3*, *APOE* и *PON1*. Установлено, что аллель D полиморфизма I/D гена *ACE* ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. Разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда. Так, установлено, что возраст на момент развития инфаркта миокарда старше 65 лет, наличие у пациента в генотипе аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE*, многососудистое поражение коронарных артерий с вовлечением передней нисходящей артерии по результатам коронароангиографии на момент индексного инфаркта миокарда, а также наличие ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертонией, диагностированных до развития инфаркта миокарда, приводят к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после острого инфаркта миокарда. Разработанная модель подверглась процедуре апробации на независимой выборке пациентов (контрольной группе в 120 человек). Доказана универсальность полученной формулы, ее прогностическая точность и высокий потенциал широкого внедрения в клиническую практику.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из анализа полученного материала, обоснованы фактическими данными и представляют собой решение поставленных задач.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

По результатам исследования получен патент РФ на изобретение (№ 2716749 от 16.03.2020 «Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда»).

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения патологии миокарда и отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Полученные результаты и сформулированные автором новые научные положения целесообразно внедрить в практическую деятельность лечебно-профилактических учреждений, специализирующихся на ведении пациентов с инфарктом миокарда, а также в учебно-методический процесс медицинских ВУЗов, и, при возможности, использовать в качестве основы для дальнейших научных исследований.

Содержание автореферата

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Замечаний по его содержанию и оформлению нет.

Личный вклад автора

Заключается в непосредственном участии в планировании работы и разработке дизайна исследования, отборе пациентов и формировании группы исследования, анализе отечественной и зарубежной литературы, анализе всей медицинской документации, в проспективном наблюдении за пациентами, включенными в исследование, анализе результатов исследования и их статистической обработке, написании тезисов, научных статей и главы в монографии, оформлении патента Российской Федерации, а также выступлениях с докладами на всероссийских и зарубежных научных конференциях.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в автореферате и публикациях. По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 1 англоязычная статья, опубликованная в издании, индексируемом базой данных Web of Science, 1 глава в монографии и 1 патент на изобретение РФ.

Принципиальных замечаний по работе нет. В качестве дискуссии хотелось бы задать автору ряд вопросов. **Вопросы:**

1. Разработанная формула прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде работает для стратификации риска прогрессирования сердечной недостаточности именно во втором полугодии после перенесенного инфаркта миокарда, что делает возможным ее применение на амбулаторном этапе. Возможно ли, используя показатель бета-адренореактивности, прогнозировать неблагоприятное течение хронической сердечной недостаточности раньше, в частности при выписке пациента из стационара?
2. Разработанная Вами модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, учитывающая генетические факторы, прошла проверку в контрольной группе пациентов. Значит ли это, что она может быть широко использована у больных с инфарктом миокарда?

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, касающейся повышения качества клинической диагностики с улучшением стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при 12-месячном проспективном наблюдении пациентов после перенесенного инфаркта миокарда на основе использования молекулярно-генетических биомаркеров.

