

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации



Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@kemcardio.ru
www.kemcardio.ru
ОКПО 55608705; ОГРН 1034205024479;
ИНН/КПП 4205012290/420501001

№ _____

На № _____

от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения

«Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»

Член-корреспондент РАН

О.Л. Барбараш



[Handwritten signature]

«16» февраля 2021 г.

2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» о научно-практической значимости диссертационной работы Александренко Виктории Анатольевны на тему «Прогнозирование индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом молекулярно-генетических факторов», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время по-прежнему сохраняют лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости и смертности населения. На долю ишемической болезни сердца приходится 20% всех сердечно-сосудистых смертей, а 13% случаев из них составляет инфаркт миокарда. Следует подчеркнуть, что пациенты, перенесшие инфаркт, характеризуются высоким риском летального исхода и различных осложнений, наиболее частым из которых является

прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность. В последние годы, в соответствии с современными рекомендациями, в результате эффективного и более широкого применения реперфузионных методик, увеличения числа специализированных центров, оказывающих высокотехнологичную помощь пациентам с острыми коронарными катастрофами, выживаемость этой категории больных существенно увеличилась. Тем не менее, частота осложнений инфаркта миокарда и смертность от них продолжают оставаться высокими. Предложенные на сегодняшний день и используемые в клинической практике шкалы, основанные на анализе традиционных факторов риска, имеют ряд ограничений для оценки отдаленного прогноза пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В связи с этим, продолжается поиск новых предикторов для стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде. С учетом того факта, что в патогенезе инфаркта миокарда важная роль отводится симпато-адреналовой системе, а универсальный метод оценки ее активности в настоящее время не разработан, также принимая во внимание значимый вклад генетических предикторов в развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца, прогнозированию индивидуального риска развития сердечно-сосудистых событий у постинфарктных больных с учетом молекулярно-генетических факторов, отражающих дисбаланс вегетативной нервной системы, должно быть уделено особое внимание.

Актуальность диссертационной работы В.А. Александренко определяется высокой медицинской и социальной значимостью, касающейся вопросов прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода, и посвящена актуальной научной проблеме кардиологии – поиску высокоинформативных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда и повышению качества клинической диагностики с улучшением стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение первого года наблюдения пациентов после перенесенного инфаркта миокарда на основе использования молекулярно-генетических биомаркеров.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором изучены клиничко-инструментальные и лабораторные показатели, включающие показатель бета-адренореактивности мембран (β -АРМ) эритроцитов и полиморфизмы генов *ACE*, *ITGB3*, *APOE*, *PON1* и *ADRB1* у пациентов с инфарктом миокарда. На основании проведенного генетического анализа впервые установлена ассоциация уровня β -АРМ эритроцитов с вариантами полиморфизмов гена *ADRB1*, а именно Arg389Gly.

Впервые исследована роль β -АРМ эритроцитов в клиническом течении острого инфаркта миокарда и постинфарктного периода у пациентов среднего и пожилого возраста, и выявлена ассоциация повышенного уровня показателя β -АРМ эритроцитов с неблагоприятным клиническим течением постинфарктного периода и прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Впервые обнаружена ассоциация повышенного уровня показателя β -АРМ с острой левожелудочковой недостаточностью, как осложнением острого периода инфаркта миокарда.

Впервые установлено, что уровень β -АРМ $\geq 35,4$ усл.ед. в остром периоде инфаркта миокарда является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение последующего года, а уровень β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед., определяемый через 6 месяцев после инфаркта миокарда в комбинации с другими факторами риска, является маркером прогрессирования хронической сердечной недостаточности во втором полугодии после перенесенного инфаркта миокарда.

Автором проведен многофакторный регрессионный анализ, в результате которого определены предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, разработана и апробирована на независимой выборке пациентов прогностическая модель оценки риска развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, учитывающая, наряду с традиционными факторами риска, генетические предикторы, и позволяющая стратифицировать пациентов в группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде.

Значимость полученных автором результатов для медицинской науки и практики

В результате проведенного исследования автором определена роль молекулярно-генетических факторов, отражающих симпато-адреналовую реактивность, в прогностической оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Автором разработан способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с учетом показателей β -АРМ эритроцитов. Так, при увеличении данного показателя через 6 месяцев после инфаркта миокарда более 49,53 усл.ед. при наличии сопутствующих факторов риска у пациента прогнозируют высокий риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности в последующее полугодие.

Разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда с учетом молекулярно-генетических факторов, заключающийся в том, что помимо учета классических факторов риска целесообразно проведение дополнительного генетического исследования для определения полиморфизма I/D гена ACE. При выявлении носительства аллеля D данного полиморфизма в совокупности с наличием таких факторов риска, как возраст старше 65 лет на момент развития инфаркта, многососудистый характер поражения коронарного русла с вовлечением передней нисходящей коронарной артерии, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертонией, прогнозируют у пациента высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий 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». По результатам диссертационной работы получен патент РФ № 2716749 от 16.03.2020: «Способ прогнозирования прогрессирования хронической сердечной недостаточности в течение года после перенесенного инфаркта миокарда».

Выдвигаемые автором научные положения, выводы и практические рекомендации в достаточной мере обоснованы, соответствуют цели диссертации и поставленным задачам. Работа имеет важное значение и вносит существенный вклад в развитие кардиологии.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, достаточно высока и не вызывает сомнений. Название работы соответствует цели исследования, задачи сформулированы четко и грамотно, выводы логично вытекают из представленного материала и соответствуют поставленной цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации диссертации базируются на достаточно большом клиническом материале: 62 пациента, включенные в исследование на момент развития острого инфаркта миокарда и 120 пациентов, формирующих контрольную группу. Работа выполнена на высоком методическом уровне, имеет четкие критерии включения и исключения из исследования, а также продуманный дизайн исследования. Достоверность научных положений диссертации обоснована применением современных информативных диагностических клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, в частности, определением β -АРМ эритроцитов, а также генетическим анализом на определение

полиморфизмов генов (*ADRB1*, *ACE*, *ITGB3*, *APOE* и *PON1*). В работе использованы адекватные методы статистической обработки результатов с использованием пакета STATISTICA 10.0 (компания StatSoft Inc.) и демо-версии программы SPSS Statistica Desktop 20.0 (компания IBM). Диссертационная работа соответствует внутреннему единству, что отражается в реализации четкого последовательного плана исследования, не имеющего противоречий методологической платформе, а также взаимосвязи выводов с поставленными в исследовании задачами.

Научные положения, выносимые на защиту, адекватно отражают содержание работы и логично вытекают из представленных результатов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит введение, аналитический обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных наблюдений, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 9 рисунками. Библиографический указатель содержит 252 источника, из них 109 – отечественных и 143 – зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, приводит данные, касающиеся разработанности темы, определяет цель и задачи исследования, указывает научную новизну и практическую значимость исследования, формулирует выносимые на защиту положения. Поставленные задачи логично следуют из цели исследования и полностью соответствуют названию диссертации.

В первой главе автором представлен исчерпывающий аналитический обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы, отражающей основные позиции и роль симпато-адреналовой системы в патогенезе острого инфаркта миокарда и его осложнений, а также данные о возможности использования косвенных методов оценки активности симпато-адреналовой системы при сердечно-сосудистой патологии. Также автором проведен анализ генетических детерминант

патогенеза острого инфаркта миокарда и обоснованы генетические полиморфизмы, выбранные для исследования. Автором убедительно доказана необходимость поиска новых комплексных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом молекулярно-генетических факторов.

Во второй главе представлена клиническая характеристика исследуемого материала и методов исследования, включающих клиничко-инструментальные и лабораторные методы, в том числе молекулярно-генетические. Представлен дизайн исследования с указанием критериев включения и исключения.

В третьей главе представлены данные о состоянии β -АРМ эритроцитов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Проанализированы значения показателя β -АРМ в первые 6 часов от начала развития острого инфаркта миокарда, а также уровень данного показателя через 6 и 12 месяцев после инфаркта. Обнаружено, что повышенный уровень показателя β -АРМ эритроцитов ассоциирован с развитием острой левожелудочковой недостаточности в остром периоде инфаркта, бóльшим объемом поражения миокарда по данным эхокардиографии, а также более высокими концентрациями биомаркеров некроза миокарда в периферической крови, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем β -АРМ. Установлено, что уровень β -АРМ $\geq 35,4$ усл.ед. в остром периоде инфаркта миокарда представляет собой фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта. Кроме того, выявлено, что показатель β -АРМ $\geq 49,53$ усл.ед., определяемый через 6 месяцев после инфаркта миокарда, является фактором риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. В главе также описаны результаты генетического исследования по гену ADRB1 (полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly). Так, установлена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 с повышенным значением показателя β -АРМ эритроцитов в остром периоде инфаркта миокарда.

В четвертой главе представлены результаты генетического анализа. Проанализированы следующие полиморфизмы: полиморфизм I/D гена ACE, полиморфизм T1565C гена ITGB3, полиморфизм Q192R гена PON1, а также

полиморфизм Leu28Pro гена АРОЕ. Выявлено, что полиморфные варианты гена ACE ассоциированы с течением постинфарктного периода, а аллель D полиморфизма I/D гена ACE, в конечном итоге, вошел в математическую модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, прошедшую апробацию на независимой выборке пациентов.

На основании проведенного исследования разработаны математические модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, включающие молекулярно-генетические факторы, что характеризуется новизной выполненного исследования и подчеркивает его практическую значимость.

По итогам диссертационной работы сформулированы 5 выводов и 3 практические рекомендации. Все выводы обоснованы и подтверждаются полученными результатами исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные положения, результаты и практические рекомендации, которые отражены в диссертационной работе В.А. Александренко, рекомендуется внедрить в практическую деятельность специализированных научно-исследовательских и лечебно-профилактических учреждений, осуществляющих ведение пациентов с острым коронарным синдромом, а также перенесших инфаркт миокарда. Полученные результаты могут явиться основой для дальнейших научных исследований по данной проблеме, а выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в научной, педагогической и практической деятельности медицинских вузов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации, по его содержанию и оформлению замечаний нет.

По теме 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, 1 патент. Основные положения диссертации и полученные результаты работы были доложены и обсуждены на 6 всероссийских и международных конференциях.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определено направление исследования, сформулированы его цель и задачи, выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, разработан дизайн исследования, проведено обоснование методологии и используемых методов исследования. Автор принимала непосредственное участие в отборе пациентов и формировании группы исследования, анализе всей медицинской документации, проспективном наблюдении за включенными в исследование пациентами, анализе результатов исследования и их статистической обработке, а также написании научных статей и тезисов, оформлении патента Российской Федерации, выступлениях с докладами на ведущих российских и зарубежных кардиологических конференциях. В результате проведенного диссертационного исследования автором сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практические рекомендации по оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после перенесенного инфаркта миокарда. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном выполнении всех этапов научного исследования.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Вместе с тем, к диссертанту есть несколько вопросов в порядке научной дискуссии в ходе защиты:

1. Чем можно объяснить выявленную в работе ассоциацию повышенной β -АРМ эритроцитов с большим объемом поражения миокарда с учетом сопоставимой тяжести поражения коронарного русла у пациентов с нормальным и повышенным уровнем β -АРМ?
2. Учитывая, что все пациенты проспективной части исследования соответствовали промежуточному и сохраненному диапазонам фракции выброса левого желудочка, каким образом подтверждалось наличие и прогрессирование у них хронической сердечной недостаточности?
3. Была ли установлена связь повышенной β -АРМ эритроцитов с аритмическими осложнениями инфаркта миокарда и почему?

Заключение

Диссертационная работа 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 к защите 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 – разработка эффективных способов прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом молекулярно-генетических факторов, имеющей существенное значение для развития кардиологии.

Диссертационная работа Александренко В.А. по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов 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.

Отзыв подготовлен заведующей лабораторией патологии кровообращения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доктором медицинских наук, профессором Каретниковой В.Н.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 2 от 26.02.2021).

Заведующая лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор, доктор медицинских наук

Виктория Николаевна Каретникова

Подпись проф., д.м.н. Каретниковой В.Н. - заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», кандидат медицинских наук

Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6. Тел.: 8(3842) 643-153, факс: 8(3842) 643-308.

e-mail: reception@kemcardio.ru

www.kemcardio.ru