

## **Отзыв**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Космачевой Елены Дмитриевны на диссертационную работу Федоровой Саяны Баировны на тему «Клинико-лабораторные и инструментальные особенности острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология (медицинские науки)

### **Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения**

Инфаркт миокарда является одним из наиболее грозных сердечно-сосудистых заболеваний. Очень высоким остается риск потери трудоспособности и инвалидизации пациента, а также развития осложнений и неблагоприятного исхода как в раннем, так и в отдаленном периоде заболевания. Известно, что более 90% случаев инфаркта миокарда сопряжены с наличием обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Для этой группы пациентов преимущества реперфузионной стратегии и кардиопротективной терапии хорошо изучены, широко представлены в литературе и подкреплены большой доказательной базой. Внедрение инвазивной коронарной ангиографии в качестве рутинного метода оценки сужения просвета коронарной артерии позволило выделить группу пациентов с малоизмененными коронарными сосудами, так называемые больные инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА). ИМБОКА - собирательное, синдромное понятие и встречается при достаточно большом и разнообразном количестве сердечных и несердечных причин. В настоящее время эпидемиологические, патогенетические и патофизиологические механизмы развития ИМБОКА, клиническое течение, краткосрочный и долгосрочный исход, лечение данного состояния остаются до конца неизученными и дискуссионными, а клинические рекомендации до сих пор отсутствуют.

Диссертационная работа Федоровой СБ. посвящена описанию клинического профиля, лабораторных и инструментальных особенностей

больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. Кроме этого, проведен анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, ассоциированных с развитием тромбозов в этой группе пациентов, их влияние на сывороточные маркеры свертывания крови и развитие ИМ; показана диагностическая эффективность внедрения магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием в диагностический алгоритм острого коронарного синдрома при нестенозирующем атеросклерозе коронарного русла.

Таким образом, все вышеизложенное, а также полученные в ходе исследования результаты и выводы указывают на актуальность и высокую значимость данной диссертационной работы.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.**

Диссертационная работа Федоровой Саяны Баировны выполнена в рамках научно-исследовательской работы НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Направленность работы соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которого является увеличение продолжительности жизни населения, улучшение качества жизни и длительное сохранение его работоспособности. Последнее недостижимо без освоения новых методик диагностики и лечения основных заболеваний, без повышения уровня технической оснащенности учреждений здравоохранения и квалификации специалистов.

#### **Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе впервые получены данные о распределении полиморфизмов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов у больных острым коронарным синдромом при невыраженном атеросклерозе коронарных артерий, установлено, что они не превышают таковых в европейской популяции.

Также выявлено, что носительство неблагоприятного в отношении тромбозов гена не всегда приводит к нарушению сывороточных показателей

крови. Из всех изученных генов лишь носительство аллели ТТ *MTHFR* (677 C>T) привело к гипергомоцистеинемии и увеличению риска развития у больных инфарктом миокарда при нестенозирующем коронарном атеросклерозе. При этом некоторые пациенты с совершенно нормальными показателями имели инфаркт миокарда.

Установлено, что уровень сывороточных маркеров не зависел от распределения полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и наличия атеросклеротического поражения коронарного русла в исследуемой когорте больных. Не выявлено ассоциации между госпитальными и отдаленными исходами с распределением полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и уровнем сывороточных маркеров крови в изучаемой группе.

Установлено, что внедрение магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием увеличивает долю диагностированного миокардита на 20 % и, соответственно, уменьшает ИМ, среди больных острым коронарным синдромом без обструкции коронарных артерий.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленная работа выполнена на высоком научно - методическом уровне, что обусловлено выбором для исследования актуальной проблемы современной кардиологии, такой как поиск наиболее персонафицированного подхода к диагностике и лечению больных острым коронарным синдромом без обструкции коронарных артерий.

Исследование характеризуется продуманным и корректным дизайном, тщательным описанием жестких критериев включения и исключения из исследования, четко сформулированными целями и задачами, использованием корректных методов статистического анализа полученных данных, что однозначно определяет обоснованность и достоверность научных выводов, положений и заключения данной работы.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результаты, полученные в данном диссертационном исследовании, могут послужить теоретическими предпосылками для планирования будущих, как экспериментальных, так и преимущественно клинических проспективных исследований в важнейшей как с фундаментальной, так и с практической точки зрения области профилактики развития кардиоваскулярных осложнений. С этой же целью могут быть использованы и разработанные автором запатентованные по итогам проведенной работы «Способ отбора пациентов с ОКС на проведение эндомиокардиальной биопсии для диагностики латентного миокардита» и «Способ отбора пациентов на проведение процедуры МРТ сердца для определения причин развития ОКС».

### **Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации**

Диссертация написана по традиционному плану и изложена на 187 листах машинописного текста. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, излагающих собственные результаты и обсуждение, списка литературы из 206 источников (181 иностранных), выводов, практических рекомендаций, приложения, проиллюстрирована 21 рисунком, содержит 48 таблиц.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Основы диссертационной работы отражены в автореферате, информация логично структурирована, соответствует задачам исследования, выводами, положениями, выносимыми на защиту.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Выводы, научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Полученные данные рекомендовано использовать в учебном процессе студентов медицинских ВУЗов и слушателей факультетов профессиональной переподготовки по специальности «кардиология».

### **Публикация результатов и личный вклад автора**

Основные результаты, положения и выводы диссертации были доложены и обсуждены на 15 всероссийских и международных конференциях. По теме диссертации опубликованы 24 научные работы, в том числе 8 статей в рецензируемых журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, 4 статьи в журналах, которые проиндексированы в базе данных *Web of Science*, получено 2 патента на изобретение.

Автор лично принимал участие в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе больных острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий для включения их в исследование; клинической курации пациентов; формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и международных конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. В разделе «Практические рекомендации» один из пунктов («Для определения носительства полиморфных вариантов генов системы свертывания крови и метаболизма фолатов, ассоциированных с риском развития тромбоза, не рекомендуется рутинное генетическое исследование. Целесообразно определение уровня гомоцистеина у больных ОКС БОКА») логично было бы разделить на 2 отдельных. Первый и четвертый вывод чрезвычайно громоздки и по смыслу могли бы быть представлены под разными номерами. Замечания не являются существенными и не снижают научную и практическую ценность работы.

## Вопросы.

1. В процессе исследования у ВСЕХ больных острым коронарным синдромом без стенозирующего коронарного атеросклероза выявлено «носительство тех или иных неблагоприятных полиморфных генов метаболизма фолатов и системы свертывания крови». Как Вы объясняете отсутствие связи между показателями коагуляционного гемостаза (фибриноген, активность протеина С), полиморфными вариантами генов системы свертывания крови (*rs 1800790-455 G>A; rs6025,1691 G>A*) и наличием/отсутствием нестенозирующего коронарного атеросклероза? Согласуется ли это наблюдение с результатами в других исследовательских центрах?
2. Диссертант вместе с соавторами является обладателем патента на изобретение РФ «Способ отбора пациентов с острым коронарным синдромом на проведение эндомиокардиальной биопсии для диагностики латентного миокардита». Какие показания с точки зрения авторов патента существуют для проведения эндомиокардиальной биопсии? В чем принципиальное отличие данного подхода от общепринятого? Почему информация о «способе отбора...» не включена в раздел о практических рекомендациях?»
3. В главе «Методология и методы исследования» указано: «на третьем этапе исследования оценивали приверженность пациентов к приему рекомендованных для амбулаторного лечения препаратов». Каким методом и в какие сроки оценивалась комплаентность пациентов? Почему результаты о комплаентности изучаемой когорты пациентов не включены в выводы?

## Заключение

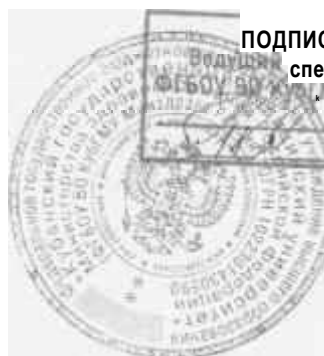
Диссертация Федоровой Саяны Баировны на тему «Клинико-лабораторные и инструментальные особенности острого коронарного синдрома без обструктивного атеросклероза коронарных артерий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология (медицинские науки), является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая посвящена

изучению больных с острым коронарным синдромом без обструктивного атеросклероза коронарных артерий. По актуальности, объему проведенных исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, в редакциях Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. № 335, от 02.08.2016г. №748, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология.

Заведующий кафедрой терапии №1 ФПК и ППС  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Кубанский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор

/••  
"У^^'^-С Космачева Елена Дмитриевна

Подпись д.м.н., профессора Космачевой Е.Д. заверяю



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ: ~  
специалист по кадрам  
У Минздрава России  
— Н.П. Саржанкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4. Телефон: +7 (861) 268-36-84, e-mail: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru), [kosmachova\\_h@mail.ru](mailto:kosmachova_h@mail.ru)