

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук Ушакова В.Ю. на диссертационное исследование Паниной Арины Викторовны «Прогностическая значимость комплекса биохимических показателей как маркера повторных атеротромботических событий у больных с острым коронарным синдромом», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность исследования

Ведущими кардиологическими обществами рекомендовано выделять пациентов с предполагаемым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в группу больных с «острым коронарным синдромом». Необходимость подобного обобщения продиктована важностью как можно более раннего применения средств тромболитической, антитромботической и антиишемической терапии. В то же время, очевидно, что интенсивность указанных мероприятий, как и длительность нахождения больного в стационаре, в значительной степени, должны зависеть от прогноза текущего состояния. Для решения этой задачи в настоящее время существует ряд стратификационных шкал риска, дифференцированное использование которых позволяет планировать тот или иной способ лечения. Однако, их применимость в условиях реальной отечественной кардиологической практике вызывает ряд затруднений из-за имеющихся ограничений. Таким образом, в настоящее время продолжается поиск прогностической модели (шкалы), которая была бы удобнее существующих и как минимум сравнима с ними по прогностическому значению, что обуславливает актуальность диссертационного исследования А.В. Паниной.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна обусловлена рядом научных положений, полученных автором. Проведенный анализ прогностической значимости таких лабораторных и

биохимических показателей крови как уровень лейкоцитов, глюкозы, мозгового натрийуретического пептида и Д-димера выявил их пригодность для прогнозирования течения и исхода острого коронарного синдрома, причем каждый из этих показателей может учитываться как независимо от других, так и в комплексе. Данный подход может быть полезен в повседневной клинической практике, особенно в условиях ограниченности материальных ресурсов, так как не требует дополнительных вложений, а только обращает внимание врачей к рутинно выполняемым анализам, результаты которых до настоящего времени зачастую остаются без внимания. К тому же исследуемые показатели крови являются наиболее ранними параметрами, их определение возможно в течение первых минут госпитализации непосредственно около постели пациента (диагностика «point-of-care»), что делает возможным проведение стратификации риска в течение 20 минут с момента госпитализации больного в стационар. Разработана математическая модель прогноза исхода в период госпитализации и в течение 12 месяцев пациентов с острым коронарным синдромом, позволяющая выделить пациентов с благоприятным прогнозом, что может быть полезным с точки зрения оптимизации сроков пребывания больных в стационаре. В связи с чем предложенный метод стратификации может быть рекомендован для использования в практической деятельности как с клинической, так и экономической точек зрения.

Обоснование достоверности результатов и выводов диссертации

Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования обоснованы, четко аргументированы и достоверны. Выводы и практические рекомендации базируются на достаточном клинико-экспериментальном материале, полностью соответствуют задачам исследования. Объем исследования достаточный. Использованные критерии включения и исключения адекватны поставленной цели и задачам. Дизайн исследования построен по традиционному для работ такого рода принципу. Использованные клинико-инструментальные методы обследования больных современные, информативны.

Достоверность полученных результатов основывается на использовании автором современных методик с доказанной надежностью, высокой чувствительностью, достаточном объеме исследованного материала.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с использованием современных программных продуктов. Выбор статистических процедур обоснован. Анализ материала и методов исследования позволяет заключить, что работа проведена на высоком методическом уровне.

Научно-практическая ценность работы

Результаты проведенного исследования дополняют существующие представления о стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом. Впервые показана возможность использования комплекса (мультимаркера) клинико-лабораторных и биохимических показателей, имеющих разную патофизиологическую основу, в качестве маркера повторных атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом. На основе полученных результатов разработана математическая модель прогноза исхода в период госпитализации и в течение 12 месяцев пациентов с острым коронарным синдромом, использование которой позволяет выделить пациентов с благоприятным прогнозом, у которых, вероятно, может быть сокращён срок пребывания в стационаре. Предложенный способ стратификации риска не требует существенных вложений в развитие новой инфраструктуры, так как значительная часть используемых биохимических показателей является скрининговой, при этом отсутствует двусмысленность в интерпретации результатов, в связи с чем данный метод стратификации может быть рекомендован для использования в практической деятельности как с клинической, так и экономической точек зрения.

Структура и основное содержание работы

Текст диссертации изложен на 168 страницах машинописного текста. Диссертация построена по традиционному плану: введение, обзор литературы, материалы и методы, глав собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации, библиографический список. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 12 рисунками. Список литературы содержит 323 источника, в том числе 91 отечественных и 232 иностранных.

Во введении обосновывается актуальность проблемы, формулируются цели и основные задачи исследования, которые полностью отражают название работы, её содержание и выводы. Автором четко сформулированы основные характеристики работы в виде научной новизны, практической значимости результатов исследования и основных положений, выносимых на защиту.

В первой главе на основе анализа литературных источников представлены современные представления о стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом. Приведенные в обзоре данные литературы хорошо систематизированы. Обзор литературы написан с использованием современных источников, как отечественных, так и зарубежных и доказывает актуальность изучения проблемы.

Вторая глава содержит полную клиническую характеристику обследуемых групп больных. Детально описаны критерии включения и исключения больных из исследования. Содержит подробное изложение методов исследования и статистического анализа, использованных в работе. Все методы современные, информативны и адекватны для решения поставленных задач. Представлена клиническая характеристика включенных в исследование больных. Принципиальных замечаний по данной главе нет.

В третьей главе содержится анализ прогностической роли гипергликемии и лейкоцитоза у пациентов с острым коронарным синдромом. Показано, что пациенты с острым коронарным синдромом, не страдающие сахарным диабетом, с уровнем глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л при поступлении в стационар, имеют повышенный риск летального исхода в период госпитализации по сравнению с пациентами без сахарного диабета и с уровнем глюкозы крови менее 6,1 ммоль/л, однако различия

статистически недостаточно значимы. Статистически достоверных различий в частоте развития осложнений у пациентов выделенных групп в течение последующего года не выявлено. Показано, что уровень лейкоцитов крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с острым коронарным синдромом, определенный при поступлении в стационар, может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. Получено, что лейкоцитоз при поступлении в стационар у больных с острым коронарным синдромом ассоциируется с достоверным повышением относительного риска развития кардиогенного шока, фибрилляции желудочков и смерти в период госпитализации, однако в течение 12 месяцев статистически достоверных различий в частоте развития осложнений не отмечалось. Изложение подробное. Замечаний нет.

В четвертой главе представлен анализ прогностической значимости уровня мозгового натрийуретического пептида и Д-димера в стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом. Показана возможность использования новых биомаркеров, таких как мозговой натрийуретический пептид и Д-димер в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром. Получено, что благоприятным прогноз может считаться при уровне мозгового натрийуретического пептида менее 101 пг/мл и уровне Д-димера менее 500 пг/мл и в случае неосложненного течения заболевания данные пациенты могут рассматриваться в качестве кандидатов на сокращение сроков госпитализации. Фактический материал убедительно документирован в таблицах, рисунках, статистически обработан. Принципиальных замечаний по этой главе нет.

В пятой главе с учетом полученных результатов для оптимизации сроков пребывания в стационаре больных с острым коронарным синдромом рекомендуется использовать предложенную модель, позволяющую выделить пациентов с низким риском повторных атеротромботических осложнений, у которых в случае неосложненного течения заболевания в более ранние сроки могут быть проведены стресс-тесты для определения дальнейшей тактики лечения.

Выводы диссертационного исследования логически обоснованы, базируются на достаточном клинико - экспериментальном материале, соответствуют поставленным задачам и детально отражают основные моменты диссертационного исследования и полученные результаты. В отношении практических рекомендаций принципиальных замечаний нет.

Основные положения исследования опубликованы в 13 печатных работах, из них 5 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты, представленные в оппонируемой работе, неоднократно были доложены на всероссийских и международных конференциях. Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам, изложенным в диссертации.

В то же время работа не лишена ряда недостатков, касавшихся оформления, стиля и порядка изложения представленного материала. Однако упомянутые недочеты не имеют принципиального значения и не уменьшают ценности работы. По ходу ознакомления с работой автору сделаны замечания, которые полностью учтены им при окончательном оформлении диссертации. В целом работа заслуживает положительной оценки.

При анализе диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Почему Вами был выбран именно такой набор показателей и не кажется ли Вам, что целесообразно было бы провести анализ предложенной Вами модели в сочетании с расчетом риска по шкале GRACE, РЕКОРД?

2. Как Вы можете объяснить взаимосвязь повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида у больных с острым коронарным синдромом, не имеющих проявлений сердечной недостаточности ассоциируется с высоким риском атеротромботических событий?

Заключение

Диссертационная работа Паниной Арины Викторовны на тему «Прогностическая значимость комплекса биохимических показателей как маркера повторных атеротромботических событий у больных с острым коронарным синдромом» является законченным оригинальным научным исследованием. Практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования, и содержат новые подходы к решению актуальной задачи в области кардиологии: оптимизации стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом в условиях реальной практики российских стационаров.

По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертационная работа Паниной Арины Викторовны на тему «Прогностическая значимость комплекса биохимических показателей как маркера повторных атеротромботических событий у больных с острым коронарным синдромом», соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой научной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология.

Начальник медико-санитарной части
ОАО «Газпромтрансгаз Саратов»,
доктор медицинских наук



Ушаков В.Ю.

Подпись заверяю:

ВЕРНО

Специалист ОК *Ушаков В.Ю.*