

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук Малиновой Лидии Игоревны на диссертационное исследование Слатовой Людмилы Николаевны «Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование)», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальностям: 14.01.05 –кардиология и 14.03.02 – патологическая анатомия

Актуальность выполненного исследования. Несмотря на очевидные достижения современной кардиологии инфаркт миокарда остается одной из самых распространенных и прогностически неблагоприятных форм сердечно-сосудистой патологии. В комплексе лечебно-диагностических мероприятий при инфаркте миокарда принципиально важной является максимально ранняя и точная стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений. К настоящему времени разработаны разнообразные прогностические системы и шкалы определения вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при разных вариантах острого коронарного синдрома. Однако имеющиеся критерии применимости и достигнутая предсказывающая ценность разработанных прогностических инструментов ограничивают значимость их использования в реальной клинической практике.

Нерешенной остается проблема дестабилизации коронарного кровотока при мультифокальном атеросклерозе. Дискуссионными являются механизмы влияния воспалительно-деструктивных процессов, вызывающих дестабилизацию атеросклеротической бляшки в коронарных артериях, на течение атеросклероза в других артериальных бассейнах. Расшифровка механизмов дестабилизации атеросклеротических бляшек с учётом их локализации и активности перечисленных выше процессов, в дополнение к рутинным клинико-

| | |
|---|-------|
| № | 8 |
| Листов | 24 |
| Вып. № | 85 |
| Дата | 09.17 |
| "Саратовский государственный медицинский университет" | |

лабораторным и инструментальным показателям, открывает возможности для улучшения индивидуальной оценки риска развития осложнений у больных с инфарктом миокарда.

В связи с вышесказанным диссертационное исследование Л.Н. Слатовой следует признать актуальным и своевременным.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. Научная новизна диссертации Л.Н. Слатовой прослеживается во всех методологических, содержательных и структурных элементах работы: от постановки цели и задач, до оригинального комплекса клинических, лабораторных, инструментальных и патоморфологических исследований.

Установлено значение клинически латентных нестабильных атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий для построения прогноза отдалённых осложнений после инфаркта миокарда. Обоснованы и скорректированы для отечественной выборки пациентов с инфарктом миокарда пороговые значения сывороточных концентраций фактора роста эндотелия сосудов и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) как индикаторов годового риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда.

Доказано прогностическое значение маркеров фиброза и неоангиогенеза и ультразвуковых характеристик поражения сонных артерий для долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда. Разработана оригинальная модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после инфаркта миокарда, реализованная в виде авторской программы для ЭВМ, направленной на совершенствование стратификации риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при инфаркте миокарда (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016613771 от 06.04.2016).

Достоверность полученных научных результатов определяется совокупностью критериев, среди которых достаточный объем клинико-лабораторных и патоморфологических исследований, в том числе

иммуноферментного анализа, иммуногистохимического исследования, использование современных методик сбора и обработки первичных данных.

Автором использованы методы описательной статистики, для проверки рабочих гипотез применялись параметрические и непараметрические методы статистической обработки, включавшие, в том числе, корреляционный, регрессионный и ROC анализы, с интерпретацией значимости результата. Границы значений полученных результатов исследования биомаркеров совпадают с результатами аналогичных измерений по данным литературы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений диссертационной работы определяется использованием в качестве теоретической и методологической базы научных трудов ведущих отечественных и зарубежных исследователей в области проблематики диссертационного исследования, достаточным объемом клинического, лабораторного и патоморфологического материала, использованием строгой системы доказательств для подтверждения рабочей гипотезы. Методической основой работы стали подходы доказательной медицины, применение методов научного анализа и синтеза, структурно-функционального и математического анализа и формализации.

Обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждается сопоставлением результатов исследования с данными зарубежных и отечественных исследований; представлением полученных результатов на международных и всероссийских научных конференциях; опытом практической реализации результатов исследования в клинической практике и учебном процессе образовательных учреждений; публикациями результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Диссертационное исследование проводилось с соблюдением всех этических принципов, предъявляемых хельсинской декларацией.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений. По результатам работы

выявлены клинические, инструментальные и лабораторные предикторы неблагоприятного отдалённого прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, определение которых будет способствовать повышению эффективности прогнозирования риска осложнений в течение года.

В ходе морфологического исследования определены особенности ангиогенеза, клеточной инфильтрации и коллагенового состава нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных, сонных артерий и аорты при инфаркте миокарда, что имеет большое теоретическое значение для оценки системного действия эндогенного воспаления и эндотелиальной дисфункции, возникающих при инфаркте миокарда. Построенные математические модели для определения вероятности наличия нестабильной атеросклеротической бляшки имеют большое значение для улучшения гистологической оценки атеросклероза при аутопсийных исследованиях.

Разработанная компьютерная программа для определения прогноза с учётом характера поражения брахиоцефальных артерий, активности процессов фиброза и ангиогенеза, клинических данных, отражает персонифицированный подход в определении рисков отдалённых осложнений у пациентов после инфаркта миокарда.

Несомненной «изюминкой» работы стали динамические паттерны маркеров неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, неоангиогенеза и фиброобразования миокарда при изученных клинико-морфологических сценариях мультифокального атеросклероза.

Полученные автором результаты можно использовать в работе кардиологических и патологоанатомических отделений, а также в процессе обучения студентов медицинских специальностей и при подготовке ординаторов по специальностям «кардиология», «патологическая анатомия», «терапия».

Оценка содержания диссертации. Диссертация Л.Н. Слатовой изложена на 168 страницах машинописного текста по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, и списка

литературы. Последний включает в себя 83 отечественных и 136 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 42 рисунками.

Глава **«Введение»** содержит обоснование актуальности исследования, сформулированные цель и задачи исследования, информацию о научной новизне и научно-практической значимости, основных положений, выносимых автором на защиту, результатов апробации диссертационного исследования. Цель сформулирована четко, соответствует названию диссертации и заявленной специальности. Из цели исследования логично вытекают все поставленные автором задачи. Принципиальных замечаний нет.

В главе **«Обзор литературы»** структурируются современные представления о роли эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза в патогенезе нестабильной атеросклеротической бляшки и инфаркта миокарда, распространенности экстракоронарного атеросклероза и его влиянии на прогноз у пациентов с инфарктом миокарда. Автор убедительно подводит к необходимости выполнения данного исследования. Глава читается с интересом, принципиальных замечаний нет.

Вторая глава диссертационного исследования посвящена методологической составляющей работы. Диссертантом приводятся принципы формирования как общей выборки исследования, так и групп сравнения. Глава содержит клиническую характеристику пациентов, даны описания клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и статистических методов, используемых Л.Н. Слатовой для достижений поставленной цели.

С учетом мультидисциплинарности темы и высокой сложности решаемых задач изложение материалов и методов выглядит подчас не вполне оправданно кратким, например, раздел, посвященный описанию статистических методов обработки результатов, в части планирования исследования с учетом предустановленной статистической мощности.

В **третьей главе** диссертационного исследования описаны результаты собственных исследований клинической и прогностической значимости атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с инфарктом миокарда. Автором проводится сравнительный анализ маркеров

неспецифического воспаления, эндотелиальной и миокардиальной дисфункций и частот неблагоприятных кардиоваскулярных событий за годичный период наблюдения, в зависимости от наличия и характеристик экстракоронарного атеросклероза и выбранной лечебной тактики.

Особый интерес вызвала выявленная специфика 10-тидневной динамики изучаемых биомаркеров в подгруппах пациентов с инфарктом миокарда, сформированных в зависимости от наличия атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий.

Существенная часть главы посвящена изучению возможности ранней оценки риска наступления отслеживаемых неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Закономерным итогом проведенных исследований стала разработка математической модели вероятности неблагоприятного годичного прогноза, основанная на клинических и лабораторных характеристиках больного, обладающей высокой предсказательной ценностью. Глава хорошо иллюстрирована, принципиальных замечаний нет.

Четвёртая глава **«Морфогенез мультифокального атеросклероза у пациентов с острым инфарктом миокарда»** посвящена морфологической характеристике атеросклеротического поражения артерий у пациентов с инфарктом миокарда. Данные о макроскопических и гистологических особенностях атеросклеротических поражений коронарных, сонных артерий и аорты дополняются результатами морфометрических и иммуногистохимических методов исследования. В главе обосновывается мысль о влиянии эндогенного воспаления и ангиогенеза на развитие нестабильности атеросклеротических бляшек наряду с деградацией коллагенового каркаса бляшки. Глава прекрасно иллюстрирована, принципиальных замечаний нет.

Глава **«Заключение»** составляет анализ полученных данных и выявленных закономерностей в сопоставлении с результатами сходных по тематике отечественных и зарубежных исследований.

Выводы логичны, обоснованы, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают основные моменты диссертации и полученные результаты.

Практические рекомендации отражают возможности применения результатов диссертационного исследования в практической медицине.

Диссертация написана грамотным литературным русским языком. Единичные опечатки и неудачные словесные конструкции не снижают общего положительного впечатления от работы.

Основные положения диссертационного исследования достаточно полно представлены в 18-ти печатных работах, из которых 3 – статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ (№ 2016613771 «Программа прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом»).

При оппонировании диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Чем обусловлен большой возрастной диапазон включенных в исследование пациентов: от зрелого до старческого? В чем заключались возрастные различия изучаемых параметров в сформированной выборке?

2. У какой доли пациентов, включенных в исследование, симптомы и признаки хронической сердечной недостаточности были выявлены только на этапе наблюдения? Отличалась ли эта группа по исходному уровню ST2?

3. Какова, по Вашему мнению, роль системы ИЛ33/ ST2 в регуляции процессов ангиогенеза в атеросклеротических бляшках?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует положениям и выводам диссертации и отражает основные результаты проведенного диссертационного исследования.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней». Таким образом, диссертационная работа Слатовой Людмилы Николаевны на тему: «Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология и 14.03.02 – патологическая анатомия, является самостоятельной завершённой

научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи кардиологии и патологической анатомии: совершенствование стратификации риска пациентов с инфарктом миокарда за счет расширения спектра клинико-лабораторных и морфологических предикторов. Данная работа имеет существенное значение для кардиологии, и здравоохранения в целом.

По своей актуальности, глубине и объему проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертационная работа Слатовой Людмилы Николаевны соответствует требованиям пп. 9 - 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Слатова Людмила Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.03.02 – патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, дом 112,
телефон: +7 (8452) 393976; e-mail: lidia.malinova@gmail.com,

доктор медицинских наук,
14.01.05 – кардиология,
14.03.03 – патологическая физиология

Малинова

Малинова Лидия Игоревна

« 5 » сентября 2017 г.

*Держим для Малиновой Л.И.
заверять:
Федоткин Александр Владимирович
Саратовский госуниверситет
28.09.2017 г. Федоткин*



Малинова Л.И.
8
М.И.