

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



197341, Россия
Санкт-Петербург,
ул. Акkuratова, 2

Тел. +7 (812) 702-37-30
Факс +7 (812) 702-37-01
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

18.09.2017 № 02-05-5935/17
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН



А.О. Конради

2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Слатовой Людмилы Николаевны на тему: «Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование)», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 - Кардиология, 14.03.02 – Патологическая анатомия

Актуальность темы

В настоящее время в большинстве стран увеличивается распространенность атеросклероза и его осложнений — прежде всего, инфаркта миокарда и инсульта. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний погибает более 17 млн человек, причем 90% смертей приходится на эти основные осложнения атеросклероза. В России на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится 53-55% общей смертности, и она продолжает расти, в

9	Листов	23	24	09	2017
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации					
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76					

то время как в США и во многих западноевропейских странах этот показатель постепенно снижается за счет эффективной борьбы с атеросклерозом и его осложнениями. С этой точки зрения тема диссертационного исследования является актуальной.

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому в значительной части случаев поражение не ограничивается одним сосудистым бассейном. Важно отметить, что наличие процесса в одном из бассейнов является фактором риска поражения другого. Поэтому необходимо тщательного обследовать все локализации заболевания.

По данным международного регистра REACH (2006 г.) примерно у 20% пациентов с ишемической болезнью сердца, церебро-vasкулярной болезнью и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей имеются симптомы тромбоза более чем в одном сосудистом бассейне. Очень важно учитывать асимптомные поражения, которые могут быть выявлены с помощью дополнительных методов исследования.

Патогенез атеросклероза чрезвычайно сложен и многогранен, а значимость различных факторов риска не идентична. В последнее время стала популярной воспалительная теория заболевания. Дислипидемия, определяющая течение атеросклероза, сопровождается множественными сдвигами, важнейшими из которых являются нарушение трансэндотелиального транспорта, свертывающей системы, а также разрушение системы местной, тканевой регуляции кровотока, приводит к воспалению. Активность воспалительного процесса при острой ишемической катастрофе регистрируется как в стенке сосуда, так и в крови. В частности, в сыворотке крови – высокие цифры С-реактивного белка (CRP), IL-6, TNF- α , IL-18, MCSF, MCP-1, CD40, CD40L, молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, P-селектина, PAPP-A, церулоплазмина и других маркеров. С этой точки зрения диссертационная работа также является актуальной, ибо в исследовании

определялись уровни маркеров, отражающих активность провоспалительных процессов: высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, белка хемоаттракции моноцитов SCL-2, маркеров эндотелиальной дисфункции – VEGF, эндотелина-1, а также маркера миокардиального стресса и фиброза – стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 методом иммуноферментного анализа.

В конце 90-х годов XX века в клинической практике стали применять термин "острый коронарный синдром". Клинический диагноз острого коронарного синдрома требует быстрого реагирования соответствующих служб, экстренной госпитализации и незамедлительного лечения. Единый патогенез синдрома сводится к наличию нестабильных атероматозных бляшек в просвете коронарных артерий и тромбозу. В настоящее время актуальными признаны не размеры, а морфологические характеристики бляшек. С этой точки зрения наличие в диссертационной работе морфологического раздела исследования "vulnerable plaque" не только в коронарных артериях, но и в аорте и сонных артериях является также актуальным.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения РФ, номер государственной регистрации темы 01201462332.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Результаты и выводы выполненного диссертационного исследования характеризуются несомненной научной новизной. Так, впервые показано прогностическое значение наличия нестабильных атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий для развития отдалённых осложнений инфаркта миокарда. Установлено наличие достоверной положительной

связи между концентрацией маркера миокардиального стресса и фиброза миокарда ST2 на 10 сутки госпитализации и баллами годичного прогноза по шкале GRACE 2.0.

На основании данных морфологического исследования выявлены сильные корреляционные связи развития нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий с деструкцией коллагенового каркаса покрышки и воспалением. Путём математического моделирования установлено значение неоангиогенеза в формировании нестабильных каротидных бляшек, что доказывает значение высоких концентраций фактора роста эндотелия сосудов для развития сердечно-сосудистых осложнений.

Несомненным достоинством работы и одновременно научной новизной является разработка математической модели прогнозирования неблагоприятных событий в течение года после ишемической катастрофы с учётом наличия в брахиоцефальных артериях атеросклеротических бляшек с ультразвуковыми признаками нестабильности или стеноза в сочетании с клиническими показателями, маркерами фиброза миокарда и неоангиогенеза.

Научно-практическая значимость работы заключается в улучшении прогнозирования риска неблагоприятных отдалённых исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца с учётом клинико-лабораторных показателей ранимости атеросклеротических бляшек. Предложенный алгоритм позволяют на этапе стационарного лечения пациента определить дополнительные индивидуальные риски годичных неблагоприятных исходов с целью их предотвращения.

Установленные автором диссертации морфометрические характеристики нестабильных атеросклеротических бляшек с привлечением иммуногистохимического анализа позволяют повысить объективность морфологического заключения при оценке тяжести атеросклеротического

процесса в операционном материале при эндартерэктомии и при аутопсийных исследованиях.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Л.Н. Слатовой, вытекает из результатов исследования репрезентативной выборки (в исследование включены 142 пациента с инфарктом миокарда, 25 пациентов с нестабильной стенокардией и 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения) с применением современных методов диагностики и адекватного задачам работы аппарата статистической обработки данных. Несомненным достоинством методологии диссертационной работы является клинико-морфологическое сопоставление с гистохимическим, иммуногистохимическим исследованием, морфометрией и глубокий статистический анализ с привлечением различных современных методов.

Диссертация написана и оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 219 источников, из них 83 отечественных и 136 зарубежных. Работа содержит 40 таблиц и 42 рисунка. Во введении обоснована актуальность темы, описана степень разработанности темы исследования, сформированы цель и задачи исследования, выделены положения диссертации, выносимые на защиту, научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость, методология и методы диссертации, степень достоверности и апробация, соответствие заявленным специальностям, личный вклад автора. В обзоре литературы изложено современное представление о значении эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в патогенезе острого инфаркта миокарда, дан морфогенез нестабильной

атеросклеротической бляшки, проанализировано клиническое значение сочетанного атеросклероза коронарных и сонных артерий у пациентов с инфарктом миокарда, описано прогностическое значение клинико-лабораторных показателей при инфаркте миокарда.

Основные научные результаты диссертации доложены и обсуждены на международных, всероссийских и региональных съездах и конференциях, опубликованы в ведущих научных рецензируемых журналах и изданиях; по материалам работы опубликовано 18 печатных работ, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ из списка ВАК – 3, получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2016613771 «Программа прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом» от 06.04.2016.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научно-практическая значимость работы заключается в улучшении прогнозирования риска неблагоприятных отдалённых исходов у пациентов с инфарктом миокарда с учётом клинико-лабораторных показателей мультифокальной ранимости атеросклеротических бляшек. Предложенный алгоритм прогнозирования и разработанная компьютерная программа позволяют на этапе стационарного лечения пациента с инфарктом миокарда определить дополнительные индивидуальные риски годовых неблагоприятных исходов.

Установленные морфологические и морфометрические характеристики нестабильных коронарных и каротидных атеросклеротических бляшек в коронарных и сонных артериях позволяют повысить объективность гистологических заключений при оценке тяжести и распространённости атеросклеротического процесса при аутопсиях.

Полученные в результате исследования данные и практические рекомендации могут быть использованы для обучения студентов

медицинских ВУЗов и улучшения плана обследования пациентов с инфарктом миокарда в отделениях кардиологического и терапевтического профилей с целью предотвращения осложнений.

Результаты диссертационного исследования Слатовой Л.Н. используются в лечебно-профилактической работе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в диагностической работе патологоанатомических отделений Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, включены в курс лекций кафедр пропедевтической терапии и общей и клинической патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертации, практические рекомендации рекомендуется внедрять в практическую работу кардиологических отделений и патологоанатомических отделений. Особенно важен алгоритм исследования атеросклеротических бляшек для анализа операционного материала при эндартерэктомии и при аутопсийном исследовании.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе кафедр терапии, патологической анатомии и судебной медицины.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликованы 18 печатных работ (из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016613771.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации. Замечание к диссертации: Ki-67 не используется для «дифференцировки клеточных элементов интимы и типов коллагена», как написано в главе «Материалы и методы» автореферата. Данное замечание не играет существенной роли и не влияет на окончательную оценку диссертационного исследования. В ходе прочтения диссертации возник вопрос к автору работы: как Вы объясните достоверную связь значений маркера фиброза ST2 на 10 сутки госпитализации (10 сутки инфаркта миокарда) с баллами годовичного прогноза, если коллагеновые волокна начинают появляться в зоне организуемого инфаркта лишь со 2-3 недели?

Заключение

Диссертационная работа Слатовой Людмилы Николаевны на тему: «Прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование)», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме.

В исследовании Слатовой Людмилы Николаевны решена актуальная научная задача – повысить эффективность прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на основе клинико-морфологического сопоставления, что имеет существенное значение для кардиологии и патологической анатомии.

Диссертационная работа Слатовой Людмилы Николаевны соответствует требованиям п. 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 заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – Кардиология, 14.03.02 – Патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 7 от «31» августа 2017 г.

Заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук
специальности:
14.01.05 - Кардиология,
14.03.02 – Патологическая анатомия

Митрофанова Любовь Борисовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-37-00; +7 (812) 702-37-30
Web-сайт: www.almazovcentre.ru
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук Митрофановой Л.Б. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



А. О. Недошивин

*С отзывом ознакомлена.
27.09.2017 г.
Любовь*