

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Кокорина Валентина Александровича «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбоза легочной артерии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Проблема ранней диагностики неотложных кардиологических заболеваний, несмотря на наличие уже известных и широко применяемых маркеров тех или иных патологических процессов, до сих пор остается чрезвычайно актуальной, что связано не только с особенностями течения болезни, но и вероятностью получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов их определения. Учитывая, что большой вклад в смертность и потерю трудоспособности от болезней системы кровообращения вносит ишемическая болезнь сердца, в частности, инфаркт миокарда, а также тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), разработка подходов к улучшению диагностики и прогнозирования течения этих заболеваний является одним из важных направлений кардиологии.

Принимая во внимание достоинства и недостатки каждого из методов диагностики повреждения и некроза миокарда, представляется перспективным поиск новых биомаркеров и использование одновременно сразу нескольких маркеров, что может значительно ускорить и повысить точность верификации диагноза, особенно в неясных случаях.

Таким образом, тема диссертационной работы В.А. Кокорина, целью которой является изучение диагностической информативности и прогностической ценности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК), у больных с различными формами

острого коронарного синдрома (ОКС) и при тромбоэмболии легочной артерии, несомненно, является значимой и актуальной для современной кардиологии.

Новизна научных положений

Научная новизна диссертационной работы Кокорина В.А. не вызывает сомнений. Доказана целесообразность применения качественных иммунохроматографических тестов для определения содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, для дифференциальной диагностики острого коронарного синдрома в ранние сроки от начала заболевания (первые 1-6 часов), как в качестве самостоятельной методики, так и в сочетании с сердечными тропонинами в рамках мультимаркерного подхода.

Соискателем проведен клинико-экономический анализ применения качественных тестов на сБСЖК по сравнению с сердечными тропонинами в диагностике ОКС при самостоятельном определении и в сочетании с ними, показавший наличие экономических преимуществ мультимаркерного подхода, при одновременном улучшении качества диагностики инфаркта миокарда.

Показано, что положительный результат тестов для качественного определения сБСЖК является независимым предиктором осложненного течения ОКС и при ТЭЛА, а результат тестов может быть использован в составе прогностической шкалы GRACE 2.0.

Изучены причины и показано неблагоприятное прогностическое значение положительного результата определения сБСЖК, у пациентов с неподтвержденным диагнозом инфаркта миокарда.

Наконец, разработана оригинальная шкала, включающая результат качественной оценки уровня сБСЖК, для выявления пациентов промежуточного высокого риска среди гемодинамически стабильных больных, превосходящая используемые зарубежные аналоги.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В основе проверяемой в исследовании гипотезы, а также его концепции и методологии, лежит современное состояние проблемы, отраженное в работах

отечественных и, преимущественно, зарубежных ученых по изучаемой проблеме, опубликованных в авторитетных медицинских периодических изданиях, монографиях и руководствах, а также оригинальные идеи автора.

Дизайн исследования продуман и соответствует цели и задачам работы. В ходе когортного, проспективного, наблюдательного исследования оценена возможность усовершенствования существующих подходов к диагностике и прогнозированию течения острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии. Одну из исследуемых когорт составили пациенты, участвовавшие в многоцентровом исследовании ИСПОЛИН, которым был проведен дополнительный анализ данных. Критерии включения и невключения, а также длительность наблюдения представляются корректными.

Выбранный для решения поставленных задач комплекс методов клинического и лабораторно-инструментального обследования следует признать современным и адекватным. У пациентов с ОКС он включал оценку жалоб, данных анамнеза, физикальный осмотр, оценку риска по шкале GRACE 2.0, ЭКГ покоя, эхокардиографию, качественную и количественную оценку уровня сБСЖК, определение уровней сердечного тропонина I рутинным и высокочувствительным методами, МВ-фракции КФК, мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного белка, оценку функции почек и, при наличии показаний, проведение коронароангиографии. У пациентов с ТЭЛА дополнительно проводили определение уровня D-димера, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием легочной артерии и ее ветвей, ультразвуковое ангиосканирование вен конечностей и стратификацию риска по общепринятым индексам и шкалам.

Объем клинического материала (общее число обследованных составило 1001 больной) в исследовании является достаточным для получения достоверных результатов математического анализа данных, для проведения которого автор выбрал набор статистических критериев, соответствовавших цели, задачам исследования и анализируемым параметрам.

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного исследования и четко аргументированы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, замечания

Диссертация построена по традиционной схеме, изложена на 279 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 285 источников, в том числе 51 – отечественный, 234 – зарубежных. Работа иллюстрирована 66 таблицами и 8 рисунками, в которых хорошо отражены полученные автором результаты исследования.

В разделе «**Введение**» представлены актуальность работы, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, его научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Объем и содержание **обзора литературы** по теме исследования убеждает в высокой осведомленности автора в изучаемой проблеме. В этом разделе приведены самые современные сведения о принципах диагностики инфаркта миокарда, а также данные о возможностях различных биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных исходов заболевания. Особое место отведено проблеме прогнозирования течения ТЭЛА, маркерам повреждения миокарда правого желудочка и стратификации риска у таких пациентов.

Большая часть обзора посвящена сердечному белку, связывающего жирные кислоты, как маркеру повреждения миокарда. Дана детальная оценка предыдущих отечественных и зарубежных исследований его эффективности, критически рассмотрены метаанализы и методология подходов в этих работах.

Обзор литературы структурирован и заканчивается кратким заключением о современном состоянии рассматриваемой проблемы.

Во **второй главе** представлен дизайн и краткий протокол исследования, обозначены критерии включения и невключения, подробно описаны критерии верификации диагнозов, использованные лабораторные и инструментальные

методы обследования, прогностические шкалы. Детально дана клиническая характеристика когорт наблюдения, проведенное лечение, представлено описание использованных современных методов статистической обработки данных.

В главе 3 изложены полученные автором результаты. Подробно представлены данные о клиническом течении и исходах у больных с предполагаемым острым коронарным синдромом, что позволяет оценить характеристики исследуемых групп. Проанализированы результаты определения маркеров повреждения и некроза миокарда у пациентов с предполагаемым ОКС, их диагностическая ценность у пациентов с подтвержденным диагнозом острого коронарного синдрома. Отмечено преимущество мультимаркерного подхода в дифференциальной диагностике форм ОКС, прогнозировании неблагоприятных исходов заболевания.

Важно, что автором были изучены диагностические характеристики всех доступных отечественных тестов для оценки содержания сБСЖК у больных, поступавших в стационар с направительным диагнозом ОКС.

У пациентов с ТЭЛА также оценено течение и исходы заболевания, рассчитаны прогностические индексы и шкалы, проведено сравнение различных маркеров повреждения и дисфункции миокарда правого желудочка в прогнозировании развития осложнений легочной эмболии. На основании полученных данных с помощью современных методов математического анализа разработана прогностическая модель, позволяющая идентифицировать пациентов высокого промежуточного риска развития летального исхода.

В главе «Обсуждение» представлено обсуждение полученных результатов и известных, в том числе недавно опубликованных, отечественных и зарубежных литературных данных по проблеме. Сравнительный анализ проведен на высоком уровне и подтверждает научную ценность полученных результатов. В завершении главы представлено заключение и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации В.А. Кокорина следует признать обоснованными, достоверными и

соответствующими цели исследования и поставленным задачам.

В ходе ознакомления с работой принципиальных замечаний не возникло.

Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Есть ли перспективы применения качественных тестов для определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в амбулаторном звене и на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи пациентам с ОКС?

2. Почему из исследования были исключены пациенты с ТЭЛА низкого риска летального исхода и чем можно объяснить, что разработанная вами прогностическая модель оказалась лучше, чем применяемые в настоящее время шкалы оценки риска при ТЭЛА?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют достоинств работы.

В автореферате диссертации полно отражены основные результаты работы. Следует отметить, что результаты диссертационной работы апробированы на представительных национальных и международных научных форумах и в подробностях представлены в периодической медицинской научной печати (46 публикаций, из них 22 в журналах, рекомендованных ВАК для представления диссертационных материалов или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования).

Заключение

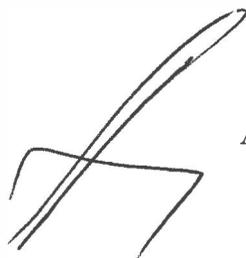
Диссертационная работа В.А. Кокорина «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии» является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение проблемы оптимизации диагностики и ведения больных с ОКС и ТЭЛА, имеющей важное значение для кардиологии и практического здравоохранения.

По своей форме, научной цели, задачам и содержанию диссертация В.А. Кокорина соответствует специальности 14.01.05 – кардиология и отвечает требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г. № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор достоин присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент –

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1,
тел.: +7 (495) 248-78-77,
E-mail: rectorat@sechenov.ru



Андреев Денис Анатольевич

Подпись профессора Андреева Дениса Анатольевича «удостоверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

д.м.н., профессор

Воскресенская О.Н.



«25» 11 2020 г.