

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Академик РАН, доктор

медицинских наук, профессор

С.А. Бойцов

2020 г.



ОТЗЫВ

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

Актуальность темы диссертационного исследования

Инфаркт миокарда (ИМ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) входят в число ведущих причин сердечно-сосудистой смерти населения экономически развитых стран. Своевременная диагностика, прогнозирование течения и скорейшее начало лечения являются важнейшими задачами ведения больных с этими патологиями, позволяя значительно улучшить как краткосрочный, так и отдаленный прогноз. Проблемы ранней диагностики инфаркта миокарда, как на внегоспитальном, так и стационарном этапах, а также стратификация риска у пациентов с острым коронарным синдромом и при ТЭЛА сохраняют высокую актуальность. Сердечные тропонины, рекомендуемые большинством современных зарубежных и отечественных руководств маркеры повреждения и некроза миокарда, имеют, тем не менее, некоторые недостатки, в частности, вследствие позднего высвобождения в системный кровоток, их применение в первые часы заболевания может быть

затруднительно. В последние годы был предложен ряд новых маркеров повреждения миокарда, среди которых большой интерес вызывает сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК).

В ходе диссертационного исследования Кокорина В.А. была изучена диагностическая информативность и прогностическая значимость всех зарегистрированных в настоящее время отечественных иммунохроматографических тестов для качественного определения сБСЖК у больных с различными формами ОКС и при тромбоэмболии легочной артерии. Проведено сравнение диагностических характеристик тестов для качественного определения сБСЖК и традиционных маркеров повреждения миокарда у больных ОКС, изучена эффективность качественного определения сБСЖК в сочетании с сердечными тропонинами в дифференциальной диагностике форм ОКС, определена прогностическая значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных ОКС, выявлены возможные причины и прогностическая значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных с исключенным диагнозом инфаркта миокарда, проведен клинико-экономический анализ применения тестов на сБСЖК в диагностике ОКС и изучено значение сБСЖК в качестве маркера повреждения миокарда правого желудочка и предиктора развития осложненного течения ТЭЛА у пациентов промежуточного и высокого риска летального исхода.

Проведенное диссертационное исследование направлено на решение проблемы совершенствования ранней диагностики и стратификации риска с целью оптимизации ведения больных с острым коронарным синдромом и тромбоэмболией легочной артерии.

Вышеизложенное позволяет считать диссертационное исследование Кокорина Валентина Александровича актуальным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кокорина В.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Автором изучены диагностические характеристики четырех российских экспресс-тестов для качественного определения сБСЖК у больных с предполагаемым и подтвержденным диагнозом ОКС в зависимости от типа ЭКГ-изменений и интервала времени, прошедшего от начала болевого синдрома. Доказано соответствие результатов количественного и качественного методов оценки содержания сБСЖК.

Выявлена большая эффективность тестов «КАРД-ИНФО» и «КардиоБСЖК» (10 нг/мл), выполненных при поступлении в стационар, в диагностике ИМ, по сравнению с первым количественным определением сердечного тропонина I (сТн I) и МВ-фракции КФК, а теста «КардиоБСЖК» (15 нг/мл) – по сравнению с качественным тестом на сТн I, в интервале 1-6 ч от начала болевого синдрома.

Отмечено, что по сравнению с первым определением вчТн I, тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел более высокие диагностические характеристики в первые 1-3 ч от начала клинических проявлений, а тест «КАРД-ИНФО» не уступал вчТн I по своим характеристикам в диагностике ОКС в сроки 1-6 ч от начала заболевания.

Показана большая эффективность мультимаркерного подхода с одновременным определением содержания сБСЖК и сТн I, в том числе с помощью комбинированного теста «КАРД-ИНФО 1+1», при поступлении в

стационар в выявлении больных ИМ, по сравнению с определением только сТн I во все изученные интервалы времени, а в случае определения вчТн I – в сроки 1-6 ч от начала заболевания.

Впервые доказано, что положительный результат тестов для качественного определения сБСЖК может служить независимым предиктором осложненного течения ОКС.

Показано, что включение результата качественного определения сБСЖК в шкалу GRACE 2.0, позволяет не менее эффективно прогнозировать течение ОКС в период госпитализации и 12 месяцев наблюдения, чем использование традиционных маркеров повреждения миокарда.

Изучены причины и показана высокая прогностическая значимость положительного результата качественного определения сБСЖК у больных с исключенным диагнозом ИМ.

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.

Доказана более высокая прогностическая ценность качественного определения сБСЖК в отношении неблагоприятного течения ТЭЛА в первые 30 дней по сравнению с другими маркерами дисфункции и повреждения миокарда правого желудочка. Разработана оригинальная шкала для идентификации пациентов промежуточного высокого риска среди гемодинамически стабильных больных, превосходящая используемые зарубежные аналоги.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью

статистических методов обработки данных поставленным задачам. Исследование включало два проспективных наблюдения и одно проспективное наблюдение с дополнительным ретроспективным анализом. Обследован 1001 больной, из них 828 – с предварительным диагнозом «ОКС», и 173 пациента с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. Задачи и дизайн исследования соответствуют поставленной цели. В работе использован комплекс современных клинико-лабораторных и инструментальных методов, обладающих достаточно высокой надежностью и позволяющих сделать обоснованные выводы. Высокая степень достоверности результатов обеспечена современными методами анализа, адекватными поставленным задачам. Статистические методы (t-тест, однофакторный дисперсионный анализ, U критерий Манна-Уитни, H-тест по методу Крускала и Уоллиса, критерий χ^2 по Пирсону и МакНемару, точный критерий Фишера, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена, метод бинарного логистического регрессионного анализа, ROC-анализ, относительный риск развития конечных точек с определением 95% доверительного интервала и снижение относительного риска) использованы с учетом вида распределения значений изученных параметров. Вычисления выполнены с помощью прикладных программ IBM SPSS Statistics v.22 (SPSS Inc., США), MedCalc v.19 (MedCalc Software, Бельгия) и Microsoft Office 2007 (Microsoft, США). Представленные результаты исследования тщательно документированы, в достаточной мере иллюстрированы таблицами и рисунками. Результаты диссертационной работы детально проанализированы с учетом данных отечественной и зарубежной научной литературы. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Значимость, полученных автором диссертации результатов, для науки и практики

Диссертационное исследование В.А. Кокорин, несомненно, имеет большую научно-практическую значимость, а его результаты могут быть внедрены в клиническую практику.

Полученные в диссертационной работе результаты позволяют рекомендовать применение качественных тестов для определения сБСЖК у пациентов с ОКС для дифференциальной диагностики инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в ранние (1-6 ч) сроки от начала симптомов в совокупности с данными клинической картины и ЭКГ, что особенно актуально в случаях ОКСбпST, атипичных проявлений, состояниях, затрудняющих интерпретацию ЭКГ, и при отсутствии возможности определения сердечных тропонинов.

Преимущество сБСЖК, определенного с помощью иммунохроматографического метода, перед другими кардиомаркерами по основным диагностическим характеристикам в ранние сроки ОКС, простота выполнения и интерпретации результатов экспресс-тестов подтверждают перспективность их применения не только в стационарах, но и внегоспитальных условиях.

Применение мультимаркерного подхода с одновременным определением содержания сБСЖК и сердечных тропонинов имеет преимущество перед определением только сердечных тропонинов в первые 1-6 ч от начала клинических проявлений, позволяя более точно и своевременно исключать наличие инфаркта миокарда, что может быть сопряжено с сокращением сроков госпитализации больных и уменьшением экономических затрат.

Положительный результат определения сБСЖК при отсутствии инфаркта миокарда ассоциирован с повышенным риском летального исхода в течение периода госпитализации и последующих 12 месяцев, и требует

проведения более углубленного обследования для выявления причин повреждения миокарда.

Качественное определение сБСЖК может быть рекомендовано для выявления повреждения миокарда правого желудочка у больных ТЭЛА. Разработанная прогностическая шкала, включающая оценку уровня сБСЖК, позволяет более точно прогнозировать развитие осложненного течения ТЭЛА в первые 30 дней и идентифицировать пациентов промежуточного высокого риска летального исхода, требующих более длительного интенсивного наблюдения и тщательного контроля за проводимой антикоагулянтной терапией.

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах проведения научно-практического исследования, разработке его дизайна, создании электронной базы данных, проведении анализа современных литературных источников по изучаемой проблеме, обследовании и ведении пациентов, сборе, систематизации и статистической обработке данных, постановке экспресс-тестов на сБСЖК, заполнении исследовательской документации, написании текстов диссертации и автореферата. Автор лично представлял результаты проведенного исследования на совместном заседании сотрудников кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и врачей ГБУЗ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, выступал с устными докладами на крупных российских и международных научно-практических мероприятиях, самостоятельно подготовил 46 публикаций по материалам диссертационной работы (в том числе, 20 статей – в ведущих отечественных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов докторских диссертаций, и 2 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ГKB № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ, ГБУЗ ГKB № 13 ДЗМ, КГБУЗ Красноярской станции скорой медицинской помощи, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2 – Центр экстренной медицинской помощи» и используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты исследования и выводы могут быть использованы в работе первичных сосудистых центров, отделений неотложной кардиологии, терапевтических и кардиологических стационарах, а также в учебных целях в программах обучения студентов 5-6 курсов медицинских ВУЗов и постдипломного образования.

Оформление диссертации и автореферата

Диссертационная работа Кокорина Валентина Александровича «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии» изложена на 279 страницах компьютерного текста, содержит 66 таблиц и 8 рисунков и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным исследованиям (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Диссертация включает традиционные для научно-квалификационной работы разделы: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 51 отечественный и 234 зарубежных источника. Анализ содержания диссертации показывает, что в ходе работы автор выполнил поставленные задачи, о чем свидетельствуют сделанные выводы и практические рекомендации.

Автореферат отражает основное содержание и результаты

диссертационного исследования, оформлен согласно требованиям п. 25 «Положения о присуждении ученых степеней».

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология.

Критические замечания

Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кокорина Валентина Александровича на тему «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научных проблем ранней диагностики инфаркта миокарда и выделения групп риска неблагоприятного течения острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии, имеющих важное значение для кардиологии и практического здравоохранения.

По своей форме, научной цели, задачам и содержанию диссертационное исследование Кокорина Валентина Александровича на тему «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует специальности 14.01.05 – кардиология и отвечает требованиям п. 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.

Диссертация Кокорина Валентина Александровича на тему «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбозмболии легочной артерии» и отзыв на нее обсуждены и одобрены на заседании отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 10 ноября 2020г.).

Первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор



Палеев Филипп Николаевич

« 19 » ноября 2020 г.

Подлинность подписи член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора Палеева Ф.Н. заверяю –

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Минздрава России, доктор медицинских наук

Андрей Александрович Скворцов

« 19 » ноября 2020 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

121552, город Москва, улица 3-я Черепковская, дом 15а

Тел.: +7 (495) 150-44-19; e-mail: info@cardioweb.ru