

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича 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 диссертационной работы

Поиск и внедрение в клиническую практику новых биомаркеров по длительности и трудоемкости превосходит разработку некоторых лекарств. В то же время, наличие набора лабораторных параметров, которые в сочетании с данными клинической картины и ЭКГ, позволили бы исключать наличие ИМ, прогнозировать развитие осложнений ТЭЛА еще на догоспитальном этапе или непосредственно при поступлении в стационар. При этом, несмотря на наличие возможностей определения сердечного тропонина (в том числе высокочувствительного), существует значительное число клинических ситуаций, для которых требуется разработка новых диагностических подходов.

Важным направлением в современной кардиологии является разработка и внедрение в широкую клиническую практику мультимаркерного подхода к больным с разными формами острого коронарного синдрома и при тромбоэмболии легочной артерии с одномоментным определением содержания нескольких маркеров повреждения и некроза миокарда, среди которых одним из наиболее перспективных считается сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), изучению диагностической эффективности и прогностической значимости качественного определения которого и посвящена работа В.А. Кокорина. Таким образом, актуальность выполненного диссертационного

исследования не вызывает сомнений.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений. Объем выборки – скринирован 1001 пациент, в окончательный анализ вошли 978 пациентов, в том числе, 828 пациентов с предполагаемым ОКС и 150 – с подтвержденной ТЭЛА. Исследование включало два проспективных наблюдения и одно проспективное наблюдение с дополнительным ретроспективным анализом. Четко разработан протокол исследования, использованы адекватные поставленным задачам методы обследования, статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов.

Все это позволяет констатировать, что исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, обеспечивающем достоверность и обоснованности полученных результатов.

Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автором изучены диагностические характеристики всех доступных отечественных тестов для качественного определения сБСЖК, а также теста для одномоментной оценки содержания сБСЖК и сердечного тропонина I (сТн I) у больных с предполагаемым и подтвержденным диагнозом ОКС в зависимости от типа ЭКГ-изменений и времени, прошедшего от начала болевого синдрома. Доказано соответствие результатов количественного и качественного методов оценки содержания сБСЖК.

Выявлена большая эффективность тестов для качественного определения сБСЖК, выполненных при поступлении в стационар, в диагностике ИМ, по сравнению с первым определением сТн I и МВ-фракции КФК в сроки 1-6 ч от начала болевого синдрома. Отмечено, что по

сравнению с первым определением сТн I высокочувствительным методом (вчТн I), тест «КардиоБСЖК» (10 нг/мл) имел более высокие диагностические характеристики в первые 1-3 ч, 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 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.

Доказано, что положительный результат тестов для качественного определения сБСЖК является независимым предиктором осложненного течения ОКС, как в период госпитализации, так и 12 месяцев наблюдения.

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

Впервые 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 после верификации диагноза 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 по ряду параметров используемые зарубежные аналоги.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Полученные Кокориным В.А. данные имеют очевидную научно-

практическую ценность. На основании результатов проведенного исследования, автор рекомендует применение качественных тестов для определения сБСЖК у пациентов с ОКС для дифференциальной диагностики ИМ 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.

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

Положительный результат определения сБСЖК при отсутствии ИМ ассоциирован с повышенным риском летального исхода в течение госпитализации и последующих 12 месяцев, и требует проведения более углубленного обследования для выявления причины повреждения миокарда.

Качественное определение сБСЖК может быть рекомендовано для выявления повреждения миокарда ПЖ 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.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа Кокорина В.А. изложена по традиционному плану на 279 страницах, состоит из введения, обзора литературных данных, описания клинического материала и методов обследования, изложения

результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 66 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 285 источников, из них 51 отечественный и 234 иностранных. Содержание и структура диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам.

Название диссертации в целом отражает проблематику проведенных исследований. **Введение** содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, указана степень научной разработанности темы, вытекающие из этого цель и задачи.

В главе «Обзор литературы» приводятся современные сведения о принципах диагностики инфаркта миокарда, маркерах повреждения и некроза миокарда, достаточно подробно представлен раздел, посвященный новым маркерам повреждения и некроза миокарда, включая сердечный белок, связывающий жирные кислоты, его роль в диагностике и прогнозировании течения ОКС. Большой раздел обзора литературы посвящен проблеме прогнозирования течения тромбоэмболии легочной артерии, стратификации риска у пациентов с ТЭЛА и маркерам повреждения миокарда правого желудочка у больных ТЭЛА. Обзор литературы структурирован и заканчивается заключением о современном состоянии рассматриваемой проблемы.

Во второй главе изложены материал и методы исследования, с указанием сроков их проведения в когортах проспективного наблюдения, критериев включения и невключения, дизайна исследования.

Подробно изложены критерии верификации диагноза инфаркта миокарда, ТЭЛА, лабораторные методы исследования, включая определение содержания сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в венозной крови с помощью экспресс-тестов и специфических наборов с последующей интерпретацией результатов тестирования, инструментальные методы исследования, прогностические шкалы.

Особо хочется отметить разделы, посвящённые клинической характеристике пациентов с изложением лечения, и статистической обработке материала. Представлено подробное описание математической, статистической и графической обработки результатов с указанием пакетов прикладных программ, оценка распределения и сравнения показателей, определение ассоциаций между признаком и неблагоприятным исходом, описание ROC-анализа.

В третьей главе автор приводит результаты собственных исследований. Подробно представлены данные о клиническом течении и исходах у больных с предполагаемым ОКС, результаты определения маркеров повреждения и некроза миокарда у больных с предполагаемым ОКС, сравнения диагностической эффективности маркеров повреждения и некроза миокарда у пациентов с подтвержденным диагнозом ОКС, применение мультимаркерного подхода в дифференциальной диагностике ОКС, прогнозирование клинического течения ОКС, клиническое течение и исходы ТЭЛА, прогностические индексы и шкалы у больных ТЭЛА.

Изучены диагностические характеристики всех доступных в настоящее время отечественных качественных иммунохроматографических тестов для оценки содержания сБСЖК у больных, поступавших в стационар с направительным диагнозом «острый коронарный синдром» и проведён дополнительный расширенный анализ многоцентрового исследования ИСПОЛИН, разработана оригинальная модель, позволяющая прогнозировать развитие осложненного течения ТЭЛА в первые 30 дней и идентифицировать пациентов промежуточного высокого риска летального исхода.

В главе «Обсуждение» представлены наиболее важные полученные автором результаты, которые сопоставлены с имеющимися современными данными по изучаемому вопросу. Обсуждение написано с использованием достаточного количества источников зарубежной и отечественной литературы последних лет и отражает многие аспекты изучаемой темы. Глава содержит краткое заключение и перспективы дальнейшей разработки темы.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Результаты диссертации опубликованы в 46 печатных работах, в т.ч. в 20 статьях журналов из перечня ВАК РФ, и 2 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования. Содержание автореферата и опубликованных работ полностью соответствует содержанию диссертации, в нем в полной мере отражены основные положения работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе знакомства с диссертацией возникли вопросы:

1. Каково место определения сБСЖК при ОКС в свете Европейских рекомендаций, напрямую запрещающими использование любых биомаркеров за исключением уровня сердечных тропонинов.
2. Чем объясняется преимущество сБСЖК над VNP в отношении определения прогноза заболевания у больных с тромбозом лёгочной артерии.
3. сБСЖК повышается у больных с поражением почек, тяжелой сердечной недостаточностью и в других ситуациях, для которых характерно развитие повреждения миокарда. В том случае, когда определяется тропонин, для дифдиагноза с инфарктом миокарда используется его динамика при количественном определении. Подобный подход для качественного теста невозможен. Не является ли этот факт препятствием на пути внедрения данного биомаркера?

Заключение

Диссертационная работа Кокорина «Возможности качественного определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике и прогнозировании течения острого коронарного синдрома и тромбоза лёгочной артерии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом

уровне, содержащей решения актуальной для практической кардиологии проблему ранней диагностики и стратификации риска у пациентов с ОКС и ТЭЛА с помощью качественного определения сБСЖК.

Таким образом, диссертация Кокорина Валентина Александровича полностью соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г. в редакции постановлений Правительства РФ № 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 диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий первичным сосудистым отделением
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения «Городская клиническая больница № 51
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Доктор медицинских наук, профессор

Затейщиков Дмитрий Александрович

Подлинность подписи доктора медицинских наук, профессора Затейщикова
Дмитрия Александровича «удостоверяю»:

Начальник отдела кадров



Мартон А.Е.

« 11 » ноября 2020 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская
клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения г. Москвы».
Москва, ул. Алябьева, д. 7/33, телефон: +7 (499) 144-32-75,
e-mail: gkb51@zdrav.mos.ru