

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Минушкиной Ларисы Олеговны на диссертационную работу Тюриной Александры Вячеславовны на тему «Влияние атерогенных липопротеидов на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Актуальность темы исследования

Ведение пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в последние годы существенно изменилось, были широко внедрены методы высокотехнологичного инвазивного лечения, что позволило добиться существенного прогресса в лечении заболевания. Вместе с тем сохраняется проблема высокой заболеваемости ИБС, в том числе среди лиц молодого возраста, недостаточно эффективными оказываются меры по оценке риска и первичной профилактике ИБС, не всегда эффективной оказывается и вторичная профилактика осложнений. Результаты исследований, в частности исследования PURE подчеркивают, что значительное число сердечно-сосудистых осложнений у молодых людей можно предотвратить, корректируя модифицируемые факторы риска. Даже при оптимальной коррекции основных факторов риска, у ряда пациентов сохраняется резидуальный риск. Все это делает актуальным поиск дополнительных маркеров, позволяющих оценивать риск осложнений. Актуальная и проблема уточнения дополнительных патогенетических механизмов, обуславливающих сохранение высокого резидуального риска. За последние два десятилетия клинические и экспериментальные исследования показали, что атеросклероз является низкодифференцированным, стерильным воспалительным заболеванием. Системное и местное воспаление играет центральную роль в развитии и прогрессировании ССЗ от эндотелиальной дисфункции до сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Моноциты представляют

собой одни из главных компонентов прогрессирования атеросклероза. Это обуславливает возрастание интереса к Лп(а), как медиатору воспаления, влияющего на перераспределение субпопуляций моноцитов, а также приобретение ими провоспалительного фенотипа. Понимание различий в факторах риска и механизмах развития ИБС у людей с преждевременным дебютом ИБС позволяет разрабатывать более персонализированные и эффективные стратегии лечения и профилактики.

Новизна исследования и полученных результатов

Анализ 200 пациентов с ранней ИБС позволил выявить клинико-лабораторные факторы, связанные с развитием сердечно-сосудистых осложнений в процессе длительного наблюдения:

- увеличение уровня Лп(а) выше 30 мг/дл в 1,6 раз повышает риск развития ССО, независимо от классических факторов риска и терапии статинами;
- наличие у пациента низкомолекулярного фенотипа апо(а) ассоциировано с развитием инфаркта миокарда;
- снижение лимфоцитарно-моноцитарного индекса менее 4,18 у больных с уровнем Лп(а) выше 30 мг/дл ассоциируются с многократным увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от классических факторов риска и приёма статинов;
- моноциты крови более $0,54 \cdot 10^9/\text{л}$ на фоне концентрации Лп(а) ≥ 30 мг/дл в 2,7 раза увеличивает шанс развития сердечно-сосудистых осложнений, в 2,4 раза – риск прогрессирования каротидного атеросклероза и в 1,7 раз – риск прогрессирования коронарного атеросклероза;
- среди факторов, ассоциированных с прогрессированием коронарного атеросклероза наибольшее значение имеют высокий уровень Лп(а) (≥ 30 мг/дл) и неконтролируемая артериальная гипертония.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Тюриной А.В. представляет интерес как с научной, так и с практической точек зрения.

В данном исследовании было установлено, что для российской популяции концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл может рассматриваться как фактор риска преждевременного развития ИБС независимо от наличия классических факторов риска. Кроме того, выявлено, что дополнительное значение имеет низкомолекулярный (НМ) фенотип апобелка(а). Наличие НМ фенотипа является дополнительным фактором риска развития инфаркта миокарда независимо от уровня Лп(а) и классических факторов риска атеросклероза.

Выявлено, что у пациентов с ранней ИБС содержание моноцитов $\geq 0,54 \times 10^9$ /л и лимфоцитарно-моноцитарный индекс $< 4,18$ связаны с развитием ССО и прогрессированием атеросклероза сонных и коронарных артерий. Особенное значение имеет универсальность этих параметров, которые рутинно измеряются в клинической практике и имеют важное значение для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранней ИБС.

В проведенном исследовании было продемонстрировано, что с точки зрения коррекции классических факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний, наибольшее значение имеет достижение целевого уровня артериального давления. Неадекватный контроль артериальной гипертонии ассоциировался с повышенным риском прогрессирования коронарного и каротидного атеросклероза. Кроме того, хороший контроль за артериальным давлением является, по-видимому, маркером хорошей приверженности больных лечению и подчеркивает значимость приверженности терапии для достижения целей лечения и снижения риска осложнений.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России при ведении пациентов с ранней манифестацией ИБС.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные результаты диссертационного исследования подтверждаются обширным объемом наблюдений ($n = 300$). Цель работы четко сформулирована согласно гипотезе и уровню проработки темы. Задачи исследования соответствуют сформулированной цели. В процессе исследования использовались современные методы статистического анализа, адаптированные к целям и задачам исследования, что отражает характер первичного материала и обеспечивает научную обоснованность результатов. Диссертация отличается логичным и последовательным анализом, проведенным по единому плану. Полученные результаты подробно обсуждены, предоставлен полный обзор фактической информации. Сформулированные выводы основаны на конкретных данных, представленных в таблицах и рисунках. Результаты, представленные в исследовании, послужил основой для формулировки заключений и практических рекомендаций, обеспечивая их применимость в условиях реальной клинической практики. Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 28 июня 2022 года, протокол №94.

Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации доложены на научно-практических национальных и международных конгрессах и конференциях. По теме диссертации опубликованы 19 печатных работ: 6 статей в журналах, два из которых входят в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 4 рецензируются в Scopus, 3 – в Web of Science и РИНЦ, а также 13 тезисов.

Личный вклад автора

Автор исследования провела отбор пациентов, следуя установленным критериям включения и исключения. Также был выполнен анализ медицинской документации, создана и заполнена база данных пациентов. В рамках исследования автор выполнила расчет уровня ХС ЛНП с использованием трех различных формул. Это позволяет учесть различные методологии и подходы к расчету, что может быть полезно для более полного понимания результатов исследования. Также проведен расчет скорректированного уровня ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а). Это важно для более точной оценки риска и выявления связей между различными липидными показателями в начале исследования и их динамикой в процессе. Автор самостоятельно проводила статистическую обработку материала, анализ данных, представляла результаты работы в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

Общая характеристика структуры и содержания, оценка соответствия требованиям, предъявляемым к диссертациям

Диссертационная работа Тюриной А.В. изложена на 163 страницах машинописного текста, план работы включает все обязательные разделы, такие как введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, выводы и практические рекомендации, иллюстрирована 22 таблицами и 47 рисунками.

Во введении изложена актуальность выбранной темы, продемонстрирована научная обоснованность проведения данного исследования. Цели и задачи сформулированы ясно и корректно, задачи логично вытекают из поставленной цели.

В «обзоре литературы» были рассмотрены современные данные и актуальная информация по предмету исследования, полноценно освещены те аспекты, которые находятся в центре внимания и требуют дальнейшего изучения.

В разделе "Материалы и методы исследования" подробно представлен порядок отбора пациентов, а также представлено достаточное описание инструментальных и лабораторных методов диагностики. Описаны методы статистического анализа. Используемые статистические методы адекватны целям и задачам исследования.

В главе "Результаты" представлено подробное описание полученных данных. Текстовое изложение сопровождается таблицами и рисунками, которые дополняют информацию, обеспечивая более полное понимание и интерпретацию представленных результатов.

В разделе "Обсуждение" представлен обобщенный анализ полученных данных, а также проведено сравнение результатов текущего исследования с данными из литературных источников. Автор описывает также ограничения проведенного исследования и делает краткое заключение по работе.

Выводы, вытекающие из проведенного исследования, обоснованы и согласуются с поставленными задачами и целями. Практические рекомендации, представленные в заключении, логично завершают результаты диссертации, предоставляя конкретные рекомендации для применения полученных знаний в практической сфере. Автореферат отражает основные положения диссертационной работы.

Диссертация оформлена научным языком, соблюдается структурная и логическая последовательность при изложении материала. Единичные опечатки не оказывают влияния на научную значимость работы.

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей 3.1.20 — Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

Хотелось бы вынести несколько вопросов в рамках дискуссии:

1. Каков предположительный механизм, за счет которого липопротеин (а) низкомолекулярного фенотипа обладает большей атерогенностью?

2. Можете ли вы на основании данных своего исследования рекомендовать не только определение уровня Лп(а), но и типированием его фенотипа?

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Изложенные в работе данные предоставляют основание для оптимизации подхода к оценке риска повторных сердечно-сосудистых осложнений. В случае пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца необходимо проводить обязательную оценку уровня Лп(а), а также анализировать количество моноцитов и определять лимфоцитарно-моноцитарный индекс. Эти меры направлены на более точное определение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования атеросклероза в коронарных и сонных артериях. Полученные в исследовании результаты предлагают конкретные практические рекомендации для улучшения стратегии оценки риска у данной группы пациентов.

Заключение

Диссертация Тюриной Александры Вячеславовны на тему: «Влияние атерогенных липопротеидов на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика, является завершенной оригинальной научно-квалифицированной работой, в рамках которой предложено решение важной проблемы, актуальной для современной кардиологии. Фокус исследования был направлен на изучение влияния атерогенных липопротеидов и адекватности гиполипидемической терапии на прогноз и течение атеросклероза у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. С учетом актуальности рассматриваемых проблем, объема проведенных исследований, глубины анализа полученных данных и их научной обоснованности, а также ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью отвечает установленным требованиям, предусмотренным пунктом 9 Положения о

присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 года (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017г., №1093 от 10.11.2017г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации Тюрина Александра Вячеславовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология и 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент

Профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации
доцент, д.м.н.

Минушкина Лариса Олеговна _____

Подпись Минушкиной Л.О. заверяю

Учёный секретарь ученого совета ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации,
к.м.н., доцент Сычев Андрей Владимирович

«23» января 2017г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия», 121359, ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А, +7 (499) 149-58-27, info@cgma.su.