

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук профессора Лебедева Петра Алексеевича на диссертацию Каюмовой Гюзелии Хатыбулловны : «ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность исследования

Острый коронарный синдром (ОКС) является лидирующей проблемой внутренней медицины и кардиологии, объединяя клинические формы ишемических синдромов – инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, характеризующиеся высокой летальностью в госпитальном и отдаленном периодах. Диссертационное исследование посвящено оптимизации диагностики острого коронарного синдрома и его ближайшего и отдаленного прогноза на основе изучения белковых факторов роста и повреждения- ассоциированного с беременностью протеина плазмы –А (РАРР-А) и инсулиноподобного фактора роста первого типа (IGF-I). Исследование направлено на разработку методики ранней диагностики самого ОКС, так и дифференцирования острого инфаркта миокарда от нестабильной стенокардии с привлечением новых параметров протеинома. Идентификация новых биомаркеров сосудистого воспаления, деструкции, коронарной нестабильности представляется наиболее актуальной и в плане прогноза пациентов с ИБС, особенно перенесших ОКС. Оптимизация ведения этих пациентов, реабилитации и длительной фармакотерапии требует разработки и внедрения эффективных методов, отражающих активность атерогенеза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные положения диссертационной работы, выводы и рекомендации базируются на достаточном материале наблюдений: с учетом поставленной цели и задач были обследованы 71 пациент с ОКС обоего пола (44 пациента с острым инфарктом миокарда и 27 с нестабильной стенокардией), 40 пациентов составили группу сравнения, в группу контроля включены 40 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний.

Автором четко сформулирована цель исследования – определение диагностической и прогностической значимости ассоциированного с беременностью протеина плазмы –А и инсулиноподобного фактора роста -1. Проспективное наблюдения пациентов, поступивших с диагнозом ОКС было осуществлено в течение госпитального периода и в последующие 3 года. Для достижения поставленной цели определены задачи исследования, успешно реализованные в ходе диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений, поскольку подтверждены и четко обоснованы в ходе детального анализа полученных результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования.

При выполнении диссертационной работы использовались современные лабораторные и инструментальные методы обследований. Достоверность полученных результатов обоснована применением при анализе корректных методов статистической обработки, соответствующим современным требованиям к анализу результатов диссертационного исследования.

Научная новизна исследования и достоверность результатов

Полученные в ходе диссертационного исследования данные имеют несомненную научную новизну и существенное практическое значение. Автором впервые установлены референтные значения плазменных

концентраций PAPP-A и IGF-I при исходе острого коронарного синдрома в инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию.

Впервые настоящее исследование определяет, что повышенные уровни плазменной концентрации PAPP-A обладают способностью прогнозировать летальность от инфаркта миокарда в период госпитализации. Впервые установлены прогностические свойства IGF-I при остром коронарном синдроме: низкие уровни плазменных концентраций IGF-I в сочетании с высокими параметрами PAPP-A соответствуют высокой вероятности летального исхода от инфаркта миокарда в отдаленный период после острой коронарной патологии.

Научно-практическая значимость диссертации

Диссертация Каюмовой Г.Х. имеет несомненную и очевидную практическую ценность. Полученные автором исследования результаты расширяют и дополняют имеющиеся представления об участии белковых факторов роста и повреждения в механизмах атеротромбоза. Уточнены возможности их использования в качестве маркеров сосудистого повреждения и размера некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом. Предложен способ, защищенный авторским свидетельством прогнозирования как ближайшего, так и отдаленного прогноза сердечно-сосудистой летальности на основе сочетанного использования концентрации плазмы крови PAPP-A и IGF-I. Результаты диссертационного исследования целесообразно рекомендовать к использованию в практической работе кардиологических отделений ЛПУ.

Апробация диссертации и внедрение проведенных исследований в практику

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 46 публикациях, из них – в 10 журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки

РФ, и были представлены в виде устных и постерных докладов на Российских конференциях и конгрессах.

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую и научную практику, учебный процесс.

Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Каюмовой Г.Х. выполнена в соответствии с планом НИР кафедры факультетской терапии медицинского факультета института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Изложение диссертационного исследования Каюмовой Г.Х. построено по общепринятому плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 186 источников (58 отечественных, 128 зарубежных авторов). Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, и иллюстрирована 28 таблицами, 29 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность проблемы исследования, формулируются цели и основные задачи, полностью отражающие название диссертационной работы, ее содержание и выводы. Автором четко определены основные характеристики работы в виде научной новизны, теоретической и практической значимости результатов исследования. Следует отметить, что первое положение выносимое на защиту не содержит новизны, в том виде, в котором оно сформулировано. Второе положение, выносимое на защиту не отражает диагностической роли инсулиноподобного фактора роста при остром инфаркте миокарда, плазменная концентрация которого может увеличиваться или уменьшаться. Тем не менее, эти аспекты

были изложены в части «научная новизна работы», которая содержит 5 пунктов.

В первой главе на основе анализа литературных источников представлены современные представления о проблеме ранней диагностики ОКС и роли маркеров миокардиального и сосудистого повреждения. Обсуждается роль ассоциированного с беременностью протеина –А, как цинксодержащей металлопротеиназы, экспрессируемой моноцитами под влиянием провоспалительных агентов. Протеолитическая роль этого протеина реализуется при атеротромбозе, манифестирующим ОКС. Излагаются данные о возможности использования ассоциированного с беременностью протеина –А в прогнозировании прогноза у пациентов с ИБС. Также приводятся данные об инсулиноподобном факторе роста первого типа как митогенном факторе, стимулирующем репарацию органов и тканей с кардиопротективными свойствами, что и послужило основой для его дальнейшего изучения при ОКС.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит полную клиническую характеристику пациентов с ОКС, четкое разделение на группы, подробное изложение используемого клинико-диагностического инструмента. Группа сравнения и контрольная группа описаны менее детально. Анализ материалов и методов исследования позволяет заключить, что работа проведена на достаточном методическом уровне.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Показано, что плазменные концентрации PAPP-A у пациентов с ОКС существенно выше аналогичного параметра в контрольной группе и группе сравнения. Максимальные концентрации PAPP-A получены у пациентов с ИМ и в особенности в случаях летального исхода. У пациентов с нестабильной стенокардией повышение концентрации PAPP-A умеренное. У пациентов групп контроля и сравнения концентрации PAPP-A не отличаются. Это позволило авторам утверждать, что изученный параметр отражает непосредственно процесс атеротромбоза, универсальный для

острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. С другой стороны, тесная корреляция PAPP-A с тропонином, его наиболее высокий уровень у пациентов с острой сердечной недостаточностью говорят о его связи со степенью миокардиального некроза. Этот же тезис просматривается в существенно больших референтных значения PAPP-A при остром инфаркте миокарда (14 - 62 мМе/л) , чем при нестабильной стенокардии (4 - 14 мМе/л).

Диагностическое значение IGF-I представляется гораздо менее определенным , с учетом того , что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST этот параметр не отличался от группы сравнения и был выше чем у пациентов с ОКС с подъемом ST сегмента. Математический анализ продемонстрировал и низкую специфичность этого параметра , взятого изолированно , для идентификации пациентов с клиническими формами ОКС. Через работу красной нитью проходит тезис о том, что диагностическое и прогностическое значение плазменной концентрации IGF-I должно оцениваться в сочетании с параметром PAPP-A . Этот подход является новым, он блестяще продемонстрирован авторами методом логистической регрессии в части оценки ближайшего и отдаленного прогноза (в течение 3 лет) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.

В четвертой главе представлен подробный анализ полученных результатов в сопоставлении с данными , изложенными в современной научной литературе.

Выводы, практические рекомендации логически обоснованы, базируются на достаточном материале, соответствуют поставленным задачам и детально отражают основные моменты диссертационного исследования и полученные результаты.

**Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам
диссертации**

Представленный автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, ее основные положения, выводы и практические рекомендации, написан логично.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний по рецензируемой диссертационной работе нет. В ходе анализа работы возникли вопросы:

1. Каким задачам удовлетворяло выделение контрольной группы со средним возрастом меньшим, чем основная группа и группа сравнения?
2. С учетом приводимых вами данных о влиянии гепарина на плазменную концентрацию ассоциированного с беременностью протеина плазмы –А , насколько этот эффект мог повлиять на полученные вами результаты у пациентов с ОКС?
3. Насколько вы считаете перспективным использование ассоциированного с беременностью протеина –А с целью дифференциального диагноза нестабильной стенокардии от состояний , характеризующихся болевым синдромом неишемического генеза ?

Заключение

Диссертационная работа Каюмовой Г.Х. на тему «Диагностическое, прогностическое значение белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме» является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, посвящённым решению актуальной научной задачи, имеющей важное значение в интернологии – определению диагностической и прогностической значимости ассоциированного с беременностью протеина плазмы –А и инсулиноподобного фактора роста -1 при остром коронарном синдроме.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация « Диагностическое, прогностическое значение

белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» ВАК РФ, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

«13» 08 2018 г.

Официальный оппонент
Заведующий кафедрой терапии
института профессионального образования
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» МЗ РФ

ДМН профессор (14.01.05.-Кардиология)

Лебедев Петр Алексеевич



443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159. Тел.: (846) 956-56-42, 956-37-55

e-mail: lebedcard@rambler.ru

