

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента Рябова Вячеслава Валерьевича на диссертацию Мукарамова Изатилло Румониддиновича «Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения мира. В течение последней декады (до пандемии COVID19) отмечена тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, но статистика распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ассоциированных с ней осложнений противоречит общей тенденции, свидетельствуя о более чем 26 миллионах больных во всем мире.

Наряду с традиционными методами оценки сердечно-сосудистого риска ведется поиск специфичных биологических маркеров, оценка которых на ранних сроках инфаркта миокарда (ИМ) позволит предсказать неблагоприятное течение раннего и отдаленного постинфарктного периода. Доказано, что в группе пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка наблюдается большая частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) по сравнению с больными с сохраненной и с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. Тем не менее, в отдаленном периоде наблюдения у ряда больных из двух последних групп тоже развиваются сердечно-сосудистые события. В ряде исследований изучались биомаркеры и полиморфные варианты генов у пациентов с постинфарктным ремоделированием миокарда. Однако, учитывая сложную этиологию сердечной недостаточности, до настоящего времени не идентифицирован идеальный биомаркер в прогностической оценке рисков развития неблагоприятных событий у пациентов с сердечной недостаточностью.

В связи с этим выявление ключевых механизмов развития постинфарктной сердечной недостаточности и разработка персонифицированного подхода для определения дальнейшей тактики лечения этих пациентов, которому посвящена

работа Мукарамова Изатилло Румониддиновича, объясняет чрезвычайную актуальность выбранной темы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Мукарамова И.Р. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Направленность работы соответствует стратегии научно-технологического развития Российской Федерации: переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и здоровьесберегающим технологиям, в том числе за счет разработки авторского подхода для определения риска развития постинфарктной сердечной недостаточности.

Научная новизна исследований, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы Мукарамова И.Р. не вызывает сомнений, поскольку впервые представлен авторский способ оценки риска формирования постинфарктной ХСН \geq II ФК по NYHA на 30-й день болезни, включающий пять наиболее значимых факторов: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при ИМ), класс острой сердечной недостаточности по Killip в момент индексного инфаркта миокарда, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, сниженную фракцию выброса левого желудочка в госпитальном периоде. Способ валидизирован, обладает высокой прогностической точностью.

Впервые в работе проведен комплексный анализ взаимосвязи клинических, функциональных и генетических полиморфизмов - rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде; установлено, что носительство генотипа с аллелем G rs5068 гена NPRA повышает риск постинфарктной ХСН в 5,1 раза.

Автором определено, что риск повторных сердечно-сосудистых событий у больных, имеющих признаки ХСН на 30-й день после ИМ, повышается в возрасте

старше 65 лет, при наличии хронической болезни почек II стадии и выше, сниженной фракции выброса левого желудочка, любой форме фибрилляции предсердий.

Исследование показало, что раннее назначение блокаторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ) улучшает прогноз пациентов; а для оценки риска формирования ХСН у пациентов после перенесенного ИМ предложен калькулятор, включающий 7 показателей: наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей при ИМ), класс острой сердечной недостаточности по Killip, уровень триглицеридов перед выпиской, подъем сегмента ST электрокардиограммы, фракция выброса левого желудочка в госпитальном периоде (на 7-ой день болезни) конкретным числом; депрессия сегмента ST на электрокардиограмме в миллиметрах, применение/неприменение АРНИ.

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

Все полученные результаты, научные положения и выводы обоснованы, что определяется грамотно спланированным дизайном исследования, достаточным количеством представленного материала (обследовано 186 пациентов). Исследование характеризуется продуманным и корректным дизайном, тщательным описанием критериев включения и исключения из исследования, использованием корректных методов статистического анализа полученных данных. В работе использовались актуальные высокоинформативные лабораторные методы исследования, в частности, оценка маркера гемодинамического стресса NT-proBNP, повреждения миокарда тропонин T, молекулярно-генетические методы, а также такие инструментальные методы исследования, как эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, селективная инвазивная коронарная ангиография.

Цель отражает суть проведенных исследований, задачи соответствуют поставленной цели, а выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений диссертации, которые сформулированы четко и представляют как научный, так и практический интерес.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В работе проведена оценка клинических, лабораторно-инструментальных и генетических маркеров: rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида у больных, перенесших инфаркт миокарда. Полученные результаты расширяют и дополняют существующие представления о патогенезе, клиническом течении и прогнозе болезни. Разработаны математические модели определения риска развития хронической сердечной недостаточности после ИМ: первый подход предполагает использование консоли для программирования С, а второй запрограммирован в виде калькулятора в табличном процессоре Excel и включает такой важный показатель, как применение/неприменение АРНИ; данные подходы просты для практикующих врачей, позволяет выявлять особую тяжелую категорию больных, требующую персонализированного лечения и ведения.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ по изучению механизмов постинфарктного ремоделирования миокарда, в том числе для создания новых диагностических мультимаркерных панелей при прогнозировании неблагоприятного течения инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца.

Вышеизложенные результаты уже внедрены в работу регионального сосудистого центра ГКБ № 1 города Новосибирска, они также могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах кардиологии медицинских вузов, при подготовке специалистов на вузовском и последипломном этапах обучения.

Публикация результатов и личный вклад автора

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 3 статьи в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, 1 статья в научном журнале, получены 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ, издана 1 монография, 11 работ являются материалами конференций, съездов, конгрессов.

Личное участие автора имело место на всех этапах выполнения научного исследования. Автором самостоятельно проведен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, определены критерии формирования

выборки. Автор самостоятельно проводил полный клинический осмотр, интерпретацию данных дополнительных методов обследования. Автором создана база данных, оформлена ее государственная регистрация, проведена статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов. В соавторстве были написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа представлена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений. Список литературы представлен 39 источниками отечественной и 128 зарубежной литературы.

Во введении обоснована значимость диссертационной работы, четко определена цель и обозначены задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы. Глава содержит анализ имеющихся в литературе данных, посвященных аспектам этиопатогенеза и прогностическим маркерам развития сердечной недостаточности в различные периоды острого инфаркта миокарда: в остром, в течение госпитализации и в течение года после выписки. Подробный аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы убеждает, что диссертант хорошо ориентирован в изучаемой проблеме. Материалы обзора литературы логически аргументируют значимость выполненного диссертантом исследования.

Во второй главе изложены материал и методы исследования с подробным описанием клиничко-лабораторных, молекулярно-генетических и инструментальных методов обследования. Автором дана характеристика исследуемых групп, формирование которых соответствует современным требованиям доказательной медицины, обозначены критерии включения и

критерии исключения из исследования. Статистический анализ выполнен грамотно, с применением современных методов.

«Результаты исследования» представлены на 28 страницах, где диссертант последовательно описывает полученные данные согласно каждой поставленной задаче. Имеются разделы, посвященные анализу клинических, биохимических и функциональных факторов, влияющих на развитие постинфарктного ремоделирования миокарда и формирования сердечной недостаточности; пошагово описан процесс создания двух способов предсказания развития постинфарктной СН. В следующих подразделах изложены результаты однолетнего наблюдения у больных, перенесших ИМ, далее подробно описан анализ полиморфизмов: rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида в развитии хронической сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.

В заключении Мукарамов И.Р. обобщает полученные результаты и формулирует выводы исследования. Важно отметить, что все полученные данные иллюстрированы удобными для прочтения таблицами и рисунками, что значительно облегчает восприятие материала. Выводы работы соответствуют цели и поставленным задачам, убедительно аргументированы. Содержание диссертационной работы отличается последовательным изложением материала, результаты включают полный анализ проведенных исследований. Разделы диссертации написаны логично, каждая глава с результатами исследования завершается выводами. Основы диссертационной работы отражены в автореферате, информация логично структурирована, соответствует задачам исследования, выводами, положениями, выносимыми на защиту. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При знакомстве с диссертацией возник вопрос дискуссионного характера.

Вы рекомендуете пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, определение генетических маркеров: rs5186 гена рецептора A1166 С ангиотензина II типа 1 и rs5068 гена предсердного натрийуретического пептида. Уточните пожалуйста, какому уровню готовности технологии,

соответствует эта рекомендация. Что нужно сделать, чтобы эта технология была включена в клинические рекомендации?

Заключение

Диссертация Мукарамова Изатилло Румониддиновича «Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению влияния клинических, биохимических, функциональных и генетических факторов на развитие синдрома хронической сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда, имеющей важное значение для медицины.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне, научной и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной и лечебной работе,
заведующий отделением неотложной кардиологии
Научно-исследовательского института кардиологии –
филиала Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»,
доктор медицинских наук,
доцент

Вячеслав Валерьевич Рябов

26.04.2024.

Подпись д.м.н. Рябова В.В. подтверждаю,
ученый секретарь Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук



И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10, +7 (3822) 51-22-28, center@tnimc.ru, <http://www.tnimc.ru>

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по диссертации Мукарамова Изатилло Румониддиновича на тему «Постинфарктная сердечная недостаточность: факторы риска, течение и прогноз» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология в диссертационный совет 24.1.175.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по адресу: 650002 г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, тел. 8 (3842) 643-308

| Фамилия Имя Отчество | Граждан- ство | Место основной работы/ с указанием организации, министерства, ведомства, города, должность | Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защита диссертация) | Ученое звание (по специаль- ности, кафедре) | Адрес электронной почты, контактные телефоны | Основные публикации в соответствующей сфере исследования в рецензируемых изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций) |
|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|--|--|
| Рябов Вячеслав Валерьевич | гражданин Российской Федерации | Научно- исследовательски й институт кардиологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательски й медицинский центр Российской академии наук», заместитель директора по | доктор медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология | доцент | rvvt@cardio- tomsk.ru +7(3822)51-33-06 | 1. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками / Е. В. Вышков, Я. В. Алексева, В. Ю. Усов [и др., в том числе В. В. Рябов] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – № 37 (1). – С. 36–46. 2. Показатели качества медицинской помощи и изменение клинических характеристик пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в региональном сосудистом центре в период пандемии COVID-19 / С. В. Диль, С. В. Демьянов, В. В. Рябов. |

| | | |
|--------------------------------------|--|---|
| <p>научной и лечебной работе</p> | | <p>С. В. Попов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 21 (2). – С. 6–15.</p> <p>3. Саркоидоз сердца: трудности и возможности дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (клинический случай) / Ю. С. Попонина, Т. М. Попонина, О. В. Мочула [и др., в том числе В. В. Рябов] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – № 37 (1). – С. 142–148.</p> <p>4. Анализ результатов баллонной внутриаортальной контрастирования при кардиогенном шоке у больных инфарктом миокарда / О. О. Пантелеев, Е. В. Вышлов, М. А. Керчева, В. В. Рябов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – № 37 (2). – С. 21–27.</p> <p>5. Вышлов, Е. В. Внутриаортальная баллонная контрастирование у пациентов с инфарктом миокарда и кардиогенным шоком стадий А и В / Е. В. Вышлов, О. О. Пантелеев, В. В. Рябов // Кардиология. – 2022. – № 62 (7). – С. 68–72.</p> <p>6. Взаимосвязь степени повреждения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и лабораторных</p> |
|--------------------------------------|--|---|

данных у пациентов с острым инфарктом миокарда / О. В. Мочула, А. С. Сулейманова, А. Е. Сухарева [и др., в том числе В. В. Рябов] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (11). – С. 30–38.

7. Пантелеев, О. О. Делирий у больного инфарктом миокарда / О. О. Пантелеев, В. В. Рябов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – № 37 (3). – С. 49–55.

8. Сыркина, А. Г. Региональный сосудистый центр в условиях пандемии COVID-19: что изменилось в 2020-м году по сравнению с 2019-м у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST? / А. Г. Сыркина, В. В. Рябов // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (11). – С. 1234–1238.

9. Изменение в течение двадцати лет клинико-эхокардиографических характеристик больных с ранним постинфарктным ремоделированием после первичного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / А. М. Николаева, Т. Р. Рябова, А. А. Соколов, В. В. Рябов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (12). – С. 7–13.

10. Рябов, В. В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике / В. В. Рябов, А. Э. Гомбожапова, С. В. Демьянов //

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| | | | | | | | | <p>Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (2). – С. 19–27.</p> <p>11. Взаимосвязь бета-адренореактивности эритроцитов и особенностей течения острого инфаркта миокарда / А. А. Гарганева, В. А. Александренко, Е. А. Кужелова [и др., в том числе В. В. Рябов] / Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – № 10 (3). – С. 6–14.</p> |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|

Ученый секретарь
 федерального государственного бюджетного учреждения
 «Томский национальный исследовательский медицинский центр
 Российской академии наук»,
 кандидат биологических наук

26.04.2024



[Handwritten signature]

И.Ю. Хитринская