

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Чукаевой Ирины Ивановны на диссертационную работу Гавриловой Натальи Евгеньевны на тему: «Интегрированные биомаркеры неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 - кардиология

Актуальность исследования

Диссертационная работа Гавриловой Н.Е. посвящена важной и крайне интересной проблеме современной медицинской науки – изучению возможности применения мультимаркерного анализа ряда биомаркеров, включая инструментальные и биохимические параметры, для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Обсуждая проблему атеросклероза, следует отметить, что это хроническое очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением и накоплением во внутренней оболочке сосуда белково-липидных комплексов, транспортирующих холестерин, с образованием, так называемых атеросклеротических бляшек, которые суживают просвет артерии и вызывают хроническую медленно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа. Кроме того, возможна острая закупорка (окклюзия) просвета сосуда либо тромбом, либо содержимым разорвавшейся атероматозной бляшки.

Проблеме ранней малоинвазивной диагностике атеросклероза посвящено множество работ. Накопленные к сегодняшнему дню данные, как у нас в стране, так и за рубежом, дают основание многим исследователям считать, что наиболее значимых успехов в лечении и профилактике болезней системы кровообращения можно достичь, вмешиваясь на скрытой (латентной) стадии атеросклероза, тогда как в начальных стадиях заболевания атеросклероз крайне трудно распознать, а при наличии

клинически манифестированного поражения артерий – практически невозможно устранить.

Традиционно, диагноз атеросклероза правомочен только на развернутой стадии заболевания, когда он либо является непосредственной причиной нарастания сужения просвета артерии, либо обуславливает влияние стеноза артерии на перфузию органов. Тем не менее, новые визуализирующие методики позволяют определять не только морфологию сосудов, но также состояние сосудистой стенки, включая ассоциированные с атеросклерозом нарушения в артериях (в том числе в коронарных артериях), а при необходимости - на клеточном и молекулярном уровне.

В настоящее время поиск путей оптимизации неинвазивной диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий путем создания и внедрения персонифицированного подхода к прогнозированию риска развития заболевания является одной из актуальных проблем современной кардиологии.

В настоящее время предпринимаются многочисленные попытки выявить атеросклеротические бляшки еще до появления гемодинамически значимого стеноза; решению именно этой проблемы посвящена диссертационная работа Гавриловой Н.Е., новизной которой является комплексный подход к выбору, изучению и оценке совокупности данных клинико-инструментального обследования пациента и биохимических параметров крови для верификации коронарного поражения.

Достоверность результатов и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их новизна

Оценивая работу в целом, следует подчеркнуть высокую степень новизны, и одновременно практическую направленность проведенного исследования. Действительно, в качестве основной гипотезы Гаврилова Н.Е. использует активно развиваемое в настоящее время направление, а именно: мультимаркерный подход, т.е. разработку комплекса, или панели инструментальных и биохимических параметров, применение которых

должно повысить чувствительность и/или специфичность предлагаемого маркера при его использовании в целях прогнозирования, диагностики, оценки риска развития коронарного атеросклероза и определения его выраженности. Эти вопросы с успехом решаются в рецензируемом диссертационном исследовании.

В диссертационной работе при анализе вклада в оценку риска коронарного атеросклероза биохимических показателей Гавриловой Н.Е. удалось показать, что с наличием коронарного атеросклероза связаны такие нарушения, как гипергликемия, гипертриглицеридемия и сниженный уровень маркера метаболизма жировой ткани адипонектина, тогда как с выраженным поражением коронарных артерий ассоциирован повышенный уровень факторов воспаления - вЧС-реактивного белка и фибриногена.

Впервые автором выполнен анализ субфракционного спектра липопротеинов в зависимости от наличия и степени выраженности атеросклероза, на основании которого предложен коэффициент К, позволяющий диагностировать высокий риск коронарного атеросклероза даже при нормолипидемии.

В рамках анализа результатов клинико-инструментального исследования Гаврилова Н.Е. сформировала и применила в своем исследовании балльную шкалу оценки атеросклеротических изменений каротидных артерий, которую предложено использовать для неинвазивной оценки риска наличия коронарного поражения и его выраженности.

Применение многомерного анализа позволило сформировать и предложить комплексный, или, как называет автор, интегрированный биомаркер (i-BIO), включающий одновременное проведение дуплексного сканирования каротидных артерий и определение доступных в практическом здравоохранении биохимических показателей, и позволяющий проводить персонализированную неинвазивную дифференциальную диагностику коронарного атеросклероза и оценку его выраженности с целью выбора тактики дальнейшего обследования и лечения.

Достоверность полученных результатов, в первую очередь, обусловлена адекватным выбором когорты для исследования. Пациенты обоего пола, поступившие в клинику для проведения коронароангиографии, были последовательно включены в исследование с последующим обследованием, включая использованием широкого спектра современных лабораторных и клинических методов. Исследование параметров, характеризующих состояние каротидных артерий, выполнено лично автором с использованием дуплексного сканирования.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью целого ряда современных методов, включающих проведение одномерного и многомерного анализа, построение математических моделей с оценкой их значимости, анализ выживаемости.

Результаты диссертационного исследования изложены в 30 печатных работах, в т.ч. в 16 работах, которые опубликованы в ведущих российских журналах, рекомендованных ВАК России. Выводы и основные положения диссертации вытекают из полученных данных и достаточно хорошо аргументированы.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, построена логично и последовательно, освещает все вопросы, связанные с решением поставленных задач. Диссертация состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов (глава 2), результатов (глава 3) и их обсуждения (глава 4), заключения (глава 5), а также выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего более 300 работ российских и иностранных авторов. Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

Название работы, вынесенное на титульную страницу, в целом отражает содержание диссертации. В разделе «Введение» автор четко излагает актуальность работы, четко формулирует цель и задачи, которые далее решаются в исследовании.

Обзор литературы в диссертации Гавриловой Н.Е. занимает 42 страницы и содержит 4 раздела. Первый раздел посвящен распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), во втором отражена суть проблемы атеросклероза сосудов как основы ССЗ. Третий раздел отражает роль каротидного атеросклероза в определении поражения коронарных артерий. В четвертом разделе подробно описаны биохимические параметры различных систем, при нарушении которых развивается атеросклероз. Глава написана хорошим литературно-научным языком с использованием современных отечественных и зарубежных источников и содержит подробные сведения о современных неинвазивных технологиях, применяемых для диагностики коронарного поражения. В итоге анализ имеющихся данных литературы позволили автору обосновать необходимость разработки комплекса биомаркеров, который может быть результативным при неинвазивной диагностике коронарного атеросклероза и оценке его выраженности.

Глава «Материалы и методы» занимает 8 страниц. Она убедительно демонстрирует, что диссертант овладел не только анализом клинических и лабораторных данных, но и необходимыми методами диагностики: выполнение дуплексного сканирования каротидных артерий, проведение нагрузочных тестов. Используемые в диссертации методики современны и соответствуют поставленным задачам.

Глава, посвященная результатам собственного исследования, занимает 65 страниц. Очевидно, что диссертант провел большую работу и получил значительный объем лабораторных и ультразвуковых данных, что дало возможность проведения дальнейшего анализа с использованием широкого спектра статистических методов.

Обсуждение результатов исследования изложено на 25 страницах. В этой главе проведено сопоставление полученных результатов с данными российской и зарубежной литературы. Автор четко излагает анализ всех полученных результатов, привлекая современную научную литературу по

теме исследования. Достаточно широкое освещение таких данных позволило автору сделать выводы о необходимости применения комплексного подхода для формирования интегрированного биомаркера с целью неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и оценке его выраженности.

Выводов в диссертационной работе 10, они в целом достоверны, логично следуют из приведенных данных и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации логично следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно, их значимость для практики очевидна.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 «Кардиология».

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Гавриловой Натальи Евгеньевны «Интегрированные биомаркеры неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза» по специальности 14.01.05 «Кардиология» (научные консультанты доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Бойцов С.А. и доктор биологических наук, профессор Метельская В.А.), по объему изучаемого материала, используемым методам исследования, научной новизне и практической значимости является законченной научно-исследовательской работой. В ней содержится решение актуальной проблемы современной кардиологии по изучению применения интегрированного биомаркера для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и разработан алгоритм верификации коронарного поражения и оценки его выраженности при помощи простых, доступных в практическом здравоохранении методов клинико-инструментального и биохимического обследования. Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 «Кардиология».

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой поликлинической терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО

«РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Ирина Ивановна Чукаева

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
т. 8-916-933-87-29
E-mail: chukaeva@mail.ru

Подпись профессора Чукаевой И.И.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБОУ ВО

«РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ,

доктор медицинских наук, доцент

Милушкина Ольга Юрьевна



«07» марта 2017 г

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Петровверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по докторской диссертации Гавриловой Натальи Евгеньевны на тему: «Интегрированные биомаркеры неинвазивной оценки коронарного атеросклероза» по специальности 14.01.05 – кардиология.

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Чукаева Ирина Ивановна, 23.02.1950 г.р., Российская Федерация	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии) доктор медицинских наук, профессор 14.01.05 – кардиология	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва) Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «РНИМУ им.	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва) заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации) 1. Нестенозирующий коронарный атеросклероз при остром инфаркте миокарда. Чукаева И.И., Ахмагова Ф.Д., Аронов Л.С., Курбатова З.Ю., Бусыгина Л.А., Галачиева С.Х., Пиструил И.Ш., Бочаева М.В. Лечебное дело. 2012. № 3. С. 97-102. 2. Влияние динамики интерлейкина-6 и интерферона-γ у больных инфарктом миокарда на исходы и прогноз заболевания. Спиракина Я.Г., Чукаева И.И., Орлова Н.В. В сборнике: Профилактика 2015 Научно-практическая конференция с международным участием. Сер. "Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Специальный выпуск" Российское кардиологическое общество. 2015. С. 31а-31б. 3. Влияние динамики С-реактивного белка и цитокинов у больных инфарктом миокарда на исходы и прогноз заболевания. Спиракина Я.Г., Чукаева, И.И., Орлова Н.В., Грибанов В.П. В книге: Вопросы

		Н.И.Пирогова» Минздрава России)	<p>неотложной кардиологии 2014: от науки к практике Сборник тезисов VII Всероссийского форума. Министерство здравоохранения Российской Федерации Росийски"; Кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ; Общество специалистов по неотложной кардиологии; Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. 2014. С. 33.</p> <p>4. Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин. Чукаева И.И., Клепикова М.В., Орлова Н.В., Никонова А.С., Денисова Н.Н. Лечебное дело. 2011. №2. С.28-33.</p> <p>5. Особенности динамики С-реактивного белка и цитокиновой активности у больных инфарктом миокарда и ее влияние на исходы и прогноз заболевания. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г., Галачиева С.Х., Сизова Н.В., Мохов А.Е. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 2. С. 14-18.</p>
--	--	---------------------------------	--

Д.м.н., профессор Чукаева Ирина Ивановна

(подпись)

« 14 » декабря 2016 г.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, доцент

Милушкина Ольга Юрьевна

