

Отзыв

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Гуревича Виктора Савельевича на диссертационную работу
Гавриловой Натальи Евгеньевны «Интегрированные биомаркеры
неинвазивной оценки коронарного атеросклероза», представленную на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.05 – «Кардиология».**

Актуальность темы

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущую роль в структуре общей смертности, а наибольшая частота фатальных осложнений этой патологии выпадает на долю ишемической болезни сердца. Одной из приоритетных задач современной науки является не только разработка комплексных мер по улучшению качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и создание эффективных подходов первичной и вторичной профилактики коронарного атеросклероза, позволяющих улучшить отдаленный прогноз.

В последнее время многочисленные исследования сосредоточены на возможностях прогноза и качества жизни у пациентов с уже имеющейся клинической симптоматикой ишемической болезни сердца. Вместе с тем, даже первая клиническая манифестация коронарного атеросклероза может иметь серьезные последствия – около 50% впервые возникших инфарктов миокарда случаются без предшествующей стенокардии напряжения. Хорошо известно, что в 60% случаев инфаркт миокарда развивается в отсутствие гемодинамически значимого стенозирования (менее 50%) коронарного русла. Поэтому выявление доклинических признаков коронарного атеросклероза, связанных с высоким риском развития осложнений представляется целесообразной и актуальной задачей, решение которой приведет к разработке новых методов профилактики и более эффективной тактике обследования пациентов высокого риска.

Научная новизна

Большинство предложенных к настоящему времени шкал оценки кардиоваскулярного риска (Heart Score, SCORE) основаны на принципе соотнесения пациента к определенной категории риска (низкого, умеренного и высокого), что часто недостаточно соответствует принципу индивидуального подхода к пациенту в реальной клинической ситуации. Традиционная оценка липидного спектра в современной кардиологической клинике также не позволяет в полной мере оценить отдаленный прогноз и риск развития осложнений – около половины всех кардиоваскулярных событий происходит у пациентов без выраженного нарушения липидного профиля. В последнее время для стратификации риска атеросклероза предложено определять различные биомаркеры – биохимические, визуальные, генетические и т.д. Тем не менее, прогностическая ценность каждого биомаркера в отдельности невысока, в связи с чем, появилась необходимость разработки мультимаркерного подхода. Настоящая диссертационная работа впервые предлагает сформированный «интегрированный биомаркер», позволяющий не только проводить неинвазивную диагностику атеросклероза, но и оценивать его выраженность и влияние на отдаленный прогноз. В диссертационной работе также впервые в отечественной практике разработан и предложен для практического применения «коэффициент К», отражающий повышенную атерогенность апоВ-содержащих липопротеинов низких плотностей, что оказалось важным в оценке прогноза атеросклеротических поражений без выраженных нарушений липидного спектра.

Значимость результатов диссертации для науки и практики и степень их внедрения

Результаты исследования имеют несомненную ценность для клинической практики, поскольку обеспечивают комплексный подход в оценке риска атеросклероза с учетом максимального количества

индивидуальных характеристик пациента. Разработан и предложен для определения в клинике «интегрированный биомаркер», включающий в себя как биохимические факторы атерогенеза, так и визуальные параметры атеросклеротического поражения. Это позволяет с высокой степенью вероятности неинвазивно выявлять наличие коронарного атеросклероза, проводить его дифференциальную диагностику с другими заболеваниями и оценивать риск отдаленных осложнений, что особенно важно при субклинических формах этой патологии.

Разработанный и предложенный для определения в клинике «коэффициент К» также имеет важное практическое значение, поскольку его определение позволяет выявить пациентов с высоким риском преждевременного развития атеросклероза и его клинической манифестации при нормальных показателях липидного спектра плазмы крови. Внедрение определения вышеуказанных параметров в практическую работу позволит разработать более интенсивные подходы к лечению и вторичной профилактике атеросклероза. У пациентов же с субклиническими формами атеросклероза своевременное определение вышеуказанных показателей позволит оптимизировать раннюю диагностику и профилактику прогрессирования заболевания.

Результаты исследования внедрены в научно-практическую работу научных и клинических подразделений ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, а также включены в учебный план кафедры биохимии ФГБУ «РМАПО» Минздрава России; получен патент на изобретение №2601117 от 06.10.2016.

Общая характеристика работы

Диссертационное исследование Гавриловой Н.Е., выполненное по специальности 14.01.05 «Кардиология», полностью соответствует этой дисциплине.

Диссертационная работа изложена на 190 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов

исследования, результатов исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 310 источников.

Работа иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

Во введении обоснованно, логично и на высоком научном уровне изложена актуальность выбранной соискателем темы исследования. Цель диссертационной работы сформулирована четко, задачи конкретны, полностью соответствуют цели исследования.

В главе I представлен подробный и конструктивный анализ данных литературы по теме диссертационной работы. Обзор написан хорошим литературным языком, в нем достаточно подробно изложено современное состояние проблемы.

В главе II описан материал и использованные диссертантом инструментальные, клинико-лабораторные и биохимические методы исследования, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам работы. Широкий арсенал и современное качество используемых методов исследования позволили обеспечить высокий научно-методический уровень диссертации. Статистический анализ выполнен с использованием современных компьютерных программ. Использованные методы статистического анализа, включая многофакторный метод логистической регрессии, обеспечивают достоверность полученных результатов.

В главе III приведены результаты исследования, основанные на большом клиническом материале, включившем результаты обследования 502 пациентов. Подробно изложена клиническая характеристика пациентов, методы исследования, регистрируемые биохимические и визуальные параметры. Далее детально и понятно описываются шкалы оценки выраженности коронарного атеросклероза, приводится принцип расчета «коэффициента К» и неинвазивного комплексного показателя, названного «интегрированным биомаркером».

Наиболее полезными для клинической практики в данном исследовании оказались результаты проспективного наблюдения и построение кривых

выживаемости с учетом предложенных автором показателей. Небезынтересным было бы прямое сопоставление этих данных с использованием общепринятых шкал оценки сердечно-сосудистых рисков.

В главе «Обсуждение» подробно и обоснованно проведен анализ результатов исследования и их сопоставление с имеющимися литературными данными.

Выводы конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации основаны на конкретных результатах исследования.

Библиография представлена 310 источниками литературы (54 отечественных и 256 зарубежных источника), большая часть которых опубликована после 2012 года, что дополнительно подчеркивает актуальность и новизну диссертационной работы.

По теме диссертации имеется 30 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автореферат и представленные публикации полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по выполненному диссертационному исследованию нет. Однако есть необходимость получить ответ на следующие вопросы:

1. Судя по частоте приема гипотензивных препаратов в исследованной выборке почти 100% пациентов имели артериальную гипертонию. Почему этот факт практически не принят во внимание при создании «интегрированного биомаркера» и при обсуждении результатов исследования?
2. Чем можно объяснить отсутствие взаимосвязи между нарастанием количества баллов по i-ВЮ и приемом статинов?

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений, учитывая высокий научно-квалификационный уровень диссертационной работы, достаточное количество наблюдений ($n=502$), а также применение современных методов исследования и статистического анализа. Тщательно сформулированные критерии включения и исключения пациентов из исследования позволили Н.Е. Гавриловой интерпретировать результаты работы с учетом их практической значимости, провести их критический анализ и сопоставить с результатами других исследований. Представленное исследование имеет высокую доказательную базу и обоснованность представленных заключений.

Заключение

Диссертационная работа Гавриловой Натальи Евгеньевны «Интегрированные биомаркеры неинвазивной оценки коронарного атеросклероза», выполненная под руководством доктора медицинский наук, профессора, член-корр. РАН Бойцова С. А. и доктора биологических наук, профессора Метельской В. А., представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена актуальная научная проблема определения информативных биомаркеров неинвазивной оценки коронарного атеросклероза.

По научной новизне, практической значимости результатов исследования и методическому уровню работа, выполненная Гавриловой Н. Е., соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее

автор Гаврилова Н. Е. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент:

руководитель научно-клинического отдела атеросклероза
Научно-клинического и образовательного центра
«Кардиология» медицинского факультета
Санкт-Петербургского Государственного Университета,
доктор медицинских наук, профессор


Гуревич Виктор Савельевич

«2» февраля 2017 г

Личную подпись Гуревича Виктора Савельевича

ЗАВЕРЯЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ
УПРАВЛЕНИЯ



Краснова Е.П.
02.02.2017

199034 г. Санкт-Петербург
Университетская наб, 7-9
т. 8-921-935-43-00
e-mail: atermed12@gmail.com

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (Петроверигский 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)
Гуревич Виктор Савельевич, 29.03.45 г.р., Российская Федерация	доктор медицинских наук, кардиология, 03.00.04 – биохимия, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»	Руководитель научно-клинического отдела атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета, профессор	1. Степень коронарной обструкции и уровень антител к атерогенным липопротеидам у больных ишемической болезнью сердца/ Уразгильдеева С.А., Титков А.Ю., Васина Л.В., Царегородцева В.В., Гуревич В.С. // Терапевтический архив - 2011. - № 9 - С. - 10-13. 2. Эволюция представлений о про-и антиатерогенных свойствах липопротеинов / Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Будхашвили М.И., Васина Л.В.//Атеросклероз и дислипидемии – 2012.-№ 4.-С.- 54-63 3. Коррекция дислипидемий при

				<p>сопутствующей артериальной гипертонии с позиций обновленной парадигмы сердечно-сосудистого риска/ Гуревич В.С., //Системные гипертензии- 2013.-№ 3.-С. 22-26</p> <p>4. Соотношение количественных характеристик и функциональных свойств липопротеинов в атерогенезе /Гуревич В.С., Уразгильдеева С. А., Бутхашвили М. И., Васина Л.В.// Вестник СПбГУ. Сер. 11.- 2014.- Вып.1.-С. 67-75</p> <p>5. Гуревич В.С., Взаимосвязь выживаемости женщин высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в постменопаузе с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности/ Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Темиров А.А., Корнюшина М.К.// Проблемы женского здоровья - 2014.- №1.-С.-38-43</p>
--	--	--	--	---

Д.м.н., профессор Гуревич Виктор Савельевич _____

Гуревич _____ (подпись)

« 29 » ноября 2016 г.

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского факультета СПбГУ

Джемлиханова Ляйля Харьясовна



Подпись руки *Джемлихановой Л.Х.*

Краснова Е.П.

