

**ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА, доктора медицинских наук,
профессора Коренновой Ольги Юрьевны
на диссертационную работу Демчук Ольги Владимировны
«Прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов с
инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности Кардиология – 3.1.20**

Актуальность диссертационного исследования. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) и заболевания почек, в частности острое повреждение почек (ОПП), являются актуальной причиной инвалидизации и смертности населения. Учитывая взаимоусугубляющее действие данных патологий, необходимо изучение прогноза пациентов с ОИМ и ОПП, усовершенствование методов диагностики острой дисфункции почек для наиболее раннего его выявления (доклинического), так как успех в лечении пациентов с ОИМ, определяется своевременностью начала адекватного лечения.

На сегодняшний день рутинно функция почек определяется по СКФ, тогда как состояние канальцев не оценивается. По литературным данным одними из первых реагируют на ОПП такие биомаркеры как интерлейкин-18 (ИЛ-18) и Kidney Injury Molecule-1 (КИМ-1), выделяющиеся в проксимальных канальцах почек сразу же после их повреждении. Важно знать функцию почек при проведении основного метода исследования при остром коронарном синдроме — коронароангиографии, учитывая выведение контраста преимущественно почечным путем. Несмотря на имеющиеся немногочисленные данные об особенностях данных биомаркеров, очевидна необходимость более тщательного изучения возможности использования их именно у пациентов с ОИМ, для расширения представления об их роли для максимально быстрой диагностики ОПП. К тому же не известен прогноз данных пациентов после выписки из стационара и частота развития хронической болезни почек (ХБП) у этих больных. Следовательно, растет

интерес к изучению прогноза у пациентов с ОИМ и ОПШ как на госпитальном, так и амбулаторном этапе наблюдения.

Таким образом, диссертационная работа Демчук О.В., целью которой явилось изучение прогностического значения ОПШ у пациентов с ОИМ и чрескожными коронарными вмешательствами, представляется весьма актуальной и важной в научно-практическом отношении.

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

Диссертационная работа Демчук О.В. выполнена с использованием достаточной по объему выборки пациентов в количестве 193 пациента с ОИМ (123 пациента имели ОПШ, 70 пациентов – без ОПШ) и 43 человека контрольной группы. Используются современные инструментальные и биохимические методы исследования, которые необходимы для решения поставленных цели и задач.

Расчет СКФ у пациентов с синусовым ритмом проводился по формуле СКД-ЕРІ, у пациентов с фибрилляцией предсердий рассчитывался клиренс креатинина. В первые сутки у всех пациентов определялись биомаркеры ОПШ – КІМ-1, ИЛ-18, в моче, методом конкурентного иммуноферментного анализа. Всем пациентам проводилась коронароангиография с использованием низкомолярного контраста.

Статистический анализ проведен с использованием параметрических и непараметрических методов, метода сравнения средних, однофакторный и многофакторный анализы, ROC-анализ.

Представленные в диссертации научные результаты, основные положения, выводы и практические рекомендации строго аргументированы.

В ходе анализа результатов исследования в группе с ОИМ и ОПШ установлена совокупность факторов развития повторных сердечно-сосудистых событий и ХБП в течение года наблюдения после индексной госпитализации.

Согласно полученной оптимальной многофакторной модели

логистической регрессии получена формула (чувствительность 80%, специфичность 60%, для порогового значения вероятности развития повторных ССС 53%) для определения вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий, включающая в себя: уровень С-реактивного белка (СРБ), NTproBNP, КИМ-1, тропонина I, факт перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, показатель индекса массы тела (ИМТ); для развития ХБП, включающая в себя: возраст, уровень систолического артериального давления (САД), уровень тропонина I, микроальбуминурии (МАУ), NTproBNP (чувствительность 83%, специфичность 88,2%, для порогового значения вероятности развития ХБП — 86,1%).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В работе впервые изучены показатели субклинической стадии ОПШ – молекула КИМ-1, ИЛ-18 в сопоставлении с креатинином, СКФ и маркерами сердечно-сосудистого риска (МАУ, NTproBNP, СРБ, тропонином I, мочевой кислотой) у пациентов с ОИМ и ЧКВ. По результатам исследования показано, что у пациентов с ОИМ и ОПШ частота развития кардиогенного шока, ОСН Killip II стадии, пароксизмов фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков в течение госпитализации выше, чем у пациентов с ОИМ без ОПШ. Определено, что частота повторных сердечно-сосудистых событий (нестабильной стенокардии через 6 месяцев и 1 год, повторного ИМ, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункции почек) у пациентов с ОИМ и ОПШ выше, чем у пациентов, не имевших ОПШ. Выявлено, что наиболее значимой комбинацией факторов, ассоциированных с развитием повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ и ОПШ, являются: ИМТ более 25 кг/м^2 , инфаркт миокарда в анамнезе, повышение уровней СРБ, тропонина I, КИМ-1, NTproBNP, МАУ; с риском прогрессирования почечной дисфункции: возраст, уровень тропонина I, САД, NTproBNP и МАУ. На основании полученных математических моделей разработан калькулятор оценки риска повторных сердечно-

сосудистых событий и вероятности развития ХБП в течение 1 года после индексной госпитализации у пациентов с ОИМ и ОПП.

Научная новизна доказана глубоким анализом литературных данных по теме диссертационного исследования с отражением отличий от существующих по данной теме работ.

Список используемой литературы представлен спектром современных работ, соответствующих проблематике диссертационной работы и включает 171 источник, из которых 140 зарубежных. Кроме того, достоверность исследования подтверждена наличием и объемом анализируемого материала и апробацией результатов исследования в клинической практике.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

С целью доклинического выявления ОПП у пациентов с ОИМ рекомендовано в ранние сроки госпитализации дополнительно определять уровень КИМ-1 и ИЛ-18; при повышении их уровня для снижения риска развития ОПП рекомендовано проведение перипроцедурной инфузионной терапии, уменьшения объема использования контраста, контроля за назначением препаратов, элиминирующихся почечным путем; у пациентов с ОИМ и ОПП рекомендовано определять уровень МАУ, NTproBNP, СРБ, тропонина I, КИМ-1 для оценки риска повторных сердечно-сосудистых событий и развития ХБП в течение года после индексного события с помощью калькулятора-рискометра в программе Microsoft Excel и использование предложенного алгоритма ведения.

В клинической практике значимость работы заключается в возможности улучшения прогноза пациентов с ОИМ и ОПП при своевременной оценке вероятности развития повторных сердечно-сосудистых событий и ХБП с помощью разработанного калькулятора-рискометра. Предложен алгоритм амбулаторного наблюдения пациентов с ОИМ после ЧКВ.

Практическое использование полученных результатов работы подтверждено использованием в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», включением в методику преподавания кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора.

Автором диссертации проделана комплексная работа по разработке дизайна исследования, сбору фактического материала, курированию пациентов на протяжении всей госпитализации, анализу и интерпретации собранного материала, изложению полученных результатов, формулированию целей и задач исследования, написанию глав диссертации, анализу источников литературы по теме диссертационной работы, написанию тезисов, статей.

Структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений.

Во введении к диссертации описывается актуальность темы исследования, анализируется степень ее изученности, определяются цели и задачи, раскрываются научная новизна и теоретическая и практическая значимость работы, описываются методология и методы исследования, представляются положения, выносимые на защиту, приводятся данные о степени достоверности и апробации результатов, дается характеристика структуры диссертации, указывается количество публикаций по теме работы, личный вклад автора, а также данные о внедрении результатов исследования в практику.

В первой главе (Обзор литературы) детально, со ссылкой на литературные данные, описаны современные представления о роли ОИМ и

ОПП в структуре заболеваемости и смертности. Также приведены данные о биомаркерах ОПП, используемых в современной практике и перспективы внедрения их в клинику.

Во второй главе диссертационной работы показан дизайн исследования, дана подробная характеристика групп пациентов, участвующих в исследовании, сравнительная характеристика клинико-anamnestических данных, морфофункциональных параметров сердца и ряда лабораторных показателей пациентов с ОИМ и ОПП и ОИМ без ОПП, а также пациентов группы контроля.

В третьей главе (Клиническое значение острого повреждения почек у пациентов с острым инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами) проанализирована динамика традиционных показателей функции почек и биомаркеров ОПП, а также маркеров прогноза (СРБ, МАУ, NTproBNP, тропонина I, мочевиной кислоты) у пациентов с ОИМ первой и второй групп в разные периоды госпитализации. Оценен уровень KIM-1 и ИЛ-18 в зависимости от объема поражения коронарного русла, наличия АГ, пола, выраженности сердечной недостаточности, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ). Определена частота осложнений ОИМ за госпитальный период в зависимости от наличия ОПП, корреляционные связи показателей ОПП и маркеров прогноза сердечно-сосудистого риска.

В главе 4 (Взаимосвязь ОПП с частотой развития повторных сердечно-сосудистых событий и ХБП у пациентов с ОИМ и чрескожными коронарными вмешательствами) проанализирована частота повторных сердечно-сосудистых событий в различные периоды наблюдения и частота развития ХБП в зависимости от наличия ОПП. С помощью ROC анализа определены наилучшие показатели чувствительности и специфичности для порогового значения вероятности рецидива сердечно-сосудистого события и прогрессирования ХБП.

Каждая глава завершена краткими выводами.

В обсуждении сопоставляются полученные автором результаты исследования и существующие литературные данные по теме диссертационной работы, подтверждая глубину знаний соискателя, его кругозор в рассматриваемой области исследования.

Все поставленные задачи решены, цель работы достигнута. Выводы отражают поставленные задачи. Предложен калькулятор для оценки риска повторных сердечно-сосудистых событий и развития ХБП у пациентов ИМ и ОПШ, а также алгоритм ведения данных пациентов.

В целом исследование, представленное Демчук Ольгой Владимировной, является законченной самостоятельной работой, представляет теоретический и практический клинический интерес. Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют представленным задачам, а полученные выводы в достаточной мере аргументированы аналитическим клиническим материалом, таблицами, схемами и диаграммами. Работа написана хорошим литературным языком.

Результаты диссертации представлены на научных конференциях, выступлениях на заседании кафедры. Опубликованы по теме диссертации 17 научных работ, из которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Данный объем публикаций полноценно и в достаточной мере отражает результаты диссертационной работы.

Автореферат отвечает требованиям Положения о присуждении ученых степеней, полностью соответствует содержанию работы, последовательно отражает структуру исследования и дает четкое представление об основных положениях диссертации.

Соответствие работы паспорту специальности.

Диссертация Демчук О.В. соответствует паспорту специальности Кардиология – 3.1.20.

Принципиальных вопросов по содержанию и оформлению диссертации нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли вопросы:

1. Как можно объяснить, что уровень биомаркеров (КИМ-1, ИЛ-18) не зависел от объема поражения коронарных артерий, от фракции выброса ЛЖ, в то время как уровень креатинина был выше в подгруппе пациентов с многососудистым поражением?
2. Когда именно необходимо определять уровни КИМ-1 и ИЛ-18 с целью доклинического выявления ОПП у пациентов с ОИМ: до принятия решения о проведении чрескожного коронарного вмешательства с намерением реваскуляризации? Как это повлияет на периоперационную тактику? Через какое время после процедуры следует определять динамику биомаркеров повреждения почек?
3. С позиций причинно-следственных взаимосвязей что нужно считать первичным, более значимым в формировании прогноза жизни пациентов с ОИМ: собственно тяжесть основного заболевания или развитие ОПП в периоперационном периоде лечения?

Вопросы носят дискуссионный характер и подчеркивают положительную оценку работы.

Заключение.

Диссертация «Прогностическое значение острого повреждения почек у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами» соискателя Демчук Ольги Владимировны, выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Сукмановой Ирины Александровны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности Кардиология – 3.1.20, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для современной кардиологии. По своей актуальности, новизне, практической значимости, достоверности

полученных результатов и выводов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук с изменениями Постановления Правительства № 335 от 21.04.2016 г, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности Кардиология – 3.1.20.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО,
профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии
ФБГОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

Кореннова Ольга Юрьевна

Даю согласие на сбор, обработку и хранение своих персональных данных _____ Кореннова Ольга Юрьевна

21.12.2022

Подпись доктора медицинских наук Коренновой О.Ю. заверяю:



Контактные данные официального оппонента:

Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области
«Клинический кардиологический диспансер»

Адрес: 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, д. 41. Тел: +79136803277

e-mail: korennova@mail.ru