

Сведения о результатах публичной защиты

Шишкиной Екатерины Андреевны по диссертации на тему: «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические модели его развития, коморбидности и прогноза» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Решение диссертационного совета Д 208.067.02

На заседании в удаленном интерактивном режиме 16 февраля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Шишкиной Екатерине Андреевне ученую степень доктора медицинских наук.

На заседании присутствовали члены диссертационного совета:

1. Хлынова Ольга Витальевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор (председатель совета) – очное присутствие;
2. Туев Александр Васильевич (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор (заместитель председателя совета) – очное присутствие;
3. Фурман Евгений Григорьевич (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки) – д.м.н., профессор (заместитель председателя совета) – очное присутствие;
4. Карпунина Наталья Сергеевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., доцент (ученый секретарь совета) – очное присутствие;
5. Аверьянова Наталья Ивановна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки) – д.м.н., профессор – в удаленном интерактивном режиме;
6. Василец Любовь Михайловна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор – очное присутствие;
7. Владимирский Владимир Евгеньевич (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., доцент – очное присутствие;
8. Козиолова Наталья Андреевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор – очное присутствие;
9. Минаева Наталия Витальевна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки) – д.м.н., профессор – в удаленном интерактивном режиме;
10. Некрутенко Людмила Александровна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор – очное присутствие;
11. Орехова Екатерина Николаевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., доцент – в удаленном интерактивном режиме;
12. Разин Максим Петрович (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки) – д.м.н., профессор – в удаленном интерактивном режиме;
13. Репецкая Марина Николаевна (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки) – д.м.н., профессор – очное присутствие;
14. Синельников Юрий Семенович (14.01.08 – педиатрия, медицинские науки) – д.м.н. – в удаленном интерактивном режиме;
15. Соловьев Олег Владимирович (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор – очное присутствие;

16. Сыромятникова Людмила Илариевна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., доцент – в удаленном интерактивном режиме;
17. Ховаева Ярослава Борисовна (14.01.05 – кардиология, медицинские науки) – д.м.н., профессор – очное присутствие.

По диссертации принято следующее заключение:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана и научно обоснована концепция развития инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений у больных молодого и среднего возраста, основанная на результатах проведенного комплексного анализа традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, сопутствующих нозологий, лабораторных и генетических параметров;

предложены математические модели прогнозирования риска развития повторных коронарных событий и постгоспитальной летальности у больных, перенесших ИМ в трудоспособном возрасте, в течение годового периода наблюдения (приоритетные справки на патенты: «Способ прогнозирования риска развития повторного инфаркта миокарда у мужчин трудоспособного возраста», № 2020124541 от 24.07.2020; «Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в трудоспособном возрасте» № 2020132048 от 30.09.2020);

*доказано, что наиболее значимый вклад в развитие постинфарктных осложнений среди больных трудоспособного возраста оказывают тяжесть коморбидной патологии, характеризуемая индексом Чарлсона, выраженность системного воспаления, отражаемого сывороточными концентрациями интерлейкина-6, СРБ и фактора некроза опухоли α , гипергомоцистеинемия, а также носительство полиморфизмов аллеля А и генотипа GA гена *TNF* и генотипа C/C гена *eNOS* (T786C);*

предложен оригинальный алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов в течение года после развития ИМ, включающий оценку таких лабораторно–инструментальных параметров, как нейтрофильно-

лимфоцитарный индекс, уровень гемоглобина и фракцию выброса левого желудочка, позволяющий выделить группу больных, требующих наиболее активного лечения и диспансерного наблюдения на этапе оказания амбулаторной помощи.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применительно к проблематике диссертации обоснованно использован комплекс современных методов исследования - клинических, анамнестических, лабораторных (биохимических и генетических), инструментальных (коронарная ангиография, эхокардиография) и статистических;

доказано патогенетическое влияние коморбидности на развитие повторного ИМ у пациентов трудоспособного возраста, определено прогностическое значение индекса Чарлсона в отношении риска наступления летального исхода в течение года после перенесенного события;

обосновано, что риск летального исхода в течение первого года после ИМ определяется тяжестью систолической дисфункции левого желудочка, изменением соотношения клеточных популяций лейкоцитов и анемией;

определено, что такие параметры, как возраст старше 40 лет, артериальная гипертензия в анамнезе, анемия на момент поступления в стационар, индекс Gensini ≥ 33 баллов и гомозиготный генотип CC гена *eNOS* (C786T) обладают предикторной значимостью в отношении риска развития повторных коронарных событий у больных ИМ до 60 лет;

изложены результаты, подтверждающие, что при значении нейтрофильно-лимфоцитарного индекса $\geq 4,32$ имеется высокая вероятность наличия тяжелого атеросклероза коронарных артерий;

раскрыта взаимосвязь сывороточных концентраций интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α , величины цитокинового индекса, а также носительства генотипа T/C rs 2070744 гена *eNOS* с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий;

лимфоцитарный индекс, уровень гемоглобина и фракцию выброса левого желудочка, позволяющий выделить группу больных, требующих наиболее активного лечения и диспансерного наблюдения на этапе оказания амбулаторной помощи.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

применительно к проблематике диссертации обоснованно использован комплекс современных методов исследования - клинических, анамнестических, лабораторных (биохимических и генетических), инструментальных (коронарная ангиография, эхокардиография) и статистических;

доказано патогенетическое влияние коморбидности на развитие повторного ИМ у пациентов трудоспособного возраста, определено прогностическое значение индекса Чарлсона в отношении риска наступления летального исхода в течение года после перенесенного события;

обосновано, что риск летального исхода в течение первого года после ИМ определяется тяжестью систолической дисфункции левого желудочка, изменением соотношения клеточных популяций лейкоцитов и анемией;

*определено, что такие параметры, как возраст старше 40 лет, артериальная гипертензия в анамнезе, анемия на момент поступления в стационар, индекс Gensini ≥ 33 баллов и гомозиготный генотип CC гена *eNOS* (C786T) обладают предикторной значимостью в отношении риска развития повторных коронарных событий у больных ИМ до 60 лет;*

изложены результаты, подтверждающие, что при значении нейтрофильно-лимфоцитарного индекса $\geq 4,32$ имеется высокая вероятность наличия тяжелого атеросклероза коронарных артерий;

*раскрыта взаимосвязь сывороточных концентраций интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α , величины цитокинового индекса, а также носительства генотипа T/C rs 2070744 гена *eNOS* с тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий;*

изучена ассоциация сочетания высоких концентраций гомоцистеина и фактора некроза опухоли α с формированием систолической дисфункции миокарда в подостром периоде ИМ;

установлено влияние полиморфизма генов TNF- α (G4682A) и eNOS (Glu298Asp) у больных молодого и среднего возраста с риском развития ИМ у пациентов трудоспособного возраста, установлены ассоциации минорного аллеля T и C/T генотипа гена AGT с риском возникновения сердечной недостаточности ишемической этиологии в постинфарктном периоде у данной категории больных;

выявлено преобладание носительства минорного аллеля T rs 1799983 гена eNOS, минорного аллеля A и генотипа GA гена TNF- α (G4682A) в группе пациентов с инфарктом миокарда трудоспособного возраста.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработан и внедрен в работу отделений ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, медицинских клиник ООО Клиника Комплексной медицины «Клиницист», ООО «Клиника Эксперт Пермь», ООО «Медицина Альфастрахования» комплекс практических рекомендаций для врачей, оказывающих помощь пациентам с ИМ, позволяющий оценить риск развития повторных сердечно-сосудистых событий и вероятность развития летального исхода; основные положения и практические результаты диссертационного исследования включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России;

определены перспективы практического использования результатов диссертационного исследования в повседневной деятельности врачей-кардиологов и терапевтов в лечебно-профилактических учреждениях разного уровня;

представлены результаты, определяющие необходимость расчета индекса коморбидности Чарлсон, доказавшего свою прогностическую

изучена ассоциация сочетания высоких концентраций гомоцистеина и фактора некроза опухоли α с формированием систолической дисфункции миокарда в подостром периоде ИМ;

установлено влияние полиморфизма генов TNF- α (G4682A) и eNOS (Glu298Asp) у больных молодого и среднего возраста с риском развития ИМ у пациентов трудоспособного возраста, установлены ассоциации минорного аллеля T и C/T генотипа гена AGT с риском возникновения сердечной недостаточности ишемической этиологии в постинфарктном периоде у данной категории больных;

выявлено преобладание носительства минорного аллеля T rs 1799983 гена eNOS, минорного аллеля A и генотипа GA гена TNF- α (G4682A) в группе пациентов с инфарктом миокарда трудоспособного возраста.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработан и внедрен в работу отделений ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России, медицинских клиник ООО Клиника Комплексной медицины «Клиницист», ООО «Клиника Эксперт Пермь», ООО «Медицина Альфастрахования» комплекс практических рекомендаций для врачей, оказывающих помощь пациентам с ИМ, позволяющий оценить риск развития повторных сердечно-сосудистых событий и вероятность развития летального исхода; основные положения и практические результаты диссертационного исследования включены в учебные программы кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России;

определены перспективы практического использования результатов диссертационного исследования в повседневной деятельности врачей-кардиологов и терапевтов в лечебно-профилактических учреждениях разного уровня;

представлены результаты, определяющие необходимость расчета индекса коморбидности Чарлсон, доказавшего свою прогностическую

значимость, в группе пациентов с ИМ трудоспособного возраста, кроме того персонафицированный подход к профилактике повторных коронарных событий предполагает обоснованность применения у данной категории больных генетического анализа для определения полиморфных маркеров rs 2070744 гена *eNOS*;

представлен алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов у больных молодого и среднего возраста в течение первого года после ИМ, который предполагает оценку величины нейтрофильно-лейкоцитарный индекса; уровня гемоглобина и фракции выброса левого желудочка;

выявлена прогностическая значимость выявления систолической дисфункции ЛЖ, анемии и тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий для оценки риска развития повторного ИМ;

определено значение эхокардиографических и гематологических параметров для оценки риска развития постгоспитальной летальности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что

результаты получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в различных условиях;

теория согласуется с опубликованными по теме диссертации данными;

идея базируется на анализе результатов обследования 424 пациентов с инфарктом миокарда трудоспособного возраста, а также обобщении передового клинического опыта в области кардиологии;

использованы сравнения авторских данных и данных исследований по рассматриваемой тематике, полученных ранее;

установлены совпадения собственных результатов исследования с данными других исследователей, касающиеся особенностей клинической картины и структуры традиционных факторов риска ИМ в молодом возрасте; подтверждены данные о высокой частоте наличия сопутствующей патологии и прогностическом значении величины коморбидности у данной когорты больных;

значимость, в группе пациентов с ИМ трудоспособного возраста, кроме того персонифицированный подход к профилактике повторных коронарных событий предполагает обоснованность применения у данной категории больных генетического анализа для определения полиморфных маркеров rs 2070744 гена *eNOS*;

представлен алгоритм прогнозирования неблагоприятных исходов у больных молодого и среднего возраста в течение первого года после ИМ, который предполагает оценку величины нейтрофильно-лейкоцитарный индекса; уровня гемоглобина и фракции выброса левого желудочка;

выявлена прогностическая значимость выявления систолической дисфункции ЛЖ, анемии и тяжелого атеросклеротического поражения коронарных артерий для оценки риска развития повторного ИМ;

определено значение эхокардиографических и гематологических параметров для оценки риска развития постгоспитальной летальности.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что

результаты получены на сертифицированном оборудовании и легко воспроизводимы в различных условиях;

теория согласуется с опубликованными по теме диссертации данными;

идея базируется на анализе результатов обследования 424 пациентов с инфарктом миокарда трудоспособного возраста, а также обобщении передового клинического опыта в области кардиологии;

использованы сравнения авторских данных и данных исследований по рассматриваемой тематике, полученных ранее;

установлены совпадения собственных результатов исследования с данными других исследователей, касающиеся особенностей клинической картины и структуры традиционных факторов риска ИМ в молодом возрасте; подтверждены данные о высокой частоте наличия сопутствующей патологии и прогностическом значении величины коморбидности у данной когорты больных;

использованы современные методы сбора и обработки информации, статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21, v.23.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследовательского процесса: планировании научной работы, разработке дизайна исследования, сборе и обработке информации, наборе участников исследования, клиническом обследовании, углубленном анализе отечественной и зарубежной научной литературы, анализе и интерпретации клинических и инструментальных данных, их систематизации, статистической обработке полученных данных с описанием полученных результатов, написании и оформлении рукописи диссертации, основных публикаций по выполненной работе, внедрении полученных результатов исследования в клиническую практику.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Шишкиной Екатерины Андреевны на тему: «Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста: клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы – стратификации риска пациентов с ИМ молодого и среднего возраста, оценка значимости полиморфизма генов *AGT* (Thr174Met), *eNOS* (Glu298Asp), *eNOS* (T786C), *TNF* (G4682A), величины нейтрофильно-лимфоцитарного и цитокинового индексов, с позиций тяжести атерогенеза, функции левого желудочка, риска осложненного течения ИМ и годичной летальности.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости результатов исследования работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора наук.

На заседании 16 февраля 2021 года диссертационный совет принял решение присудить Шишкиной Е.А. ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 14.01.05 – кардиология, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН



Фурман Евгений Григорьевич

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



Карпунина Наталья Сергеевна

17.02.2021