

**Заключение экспертной комиссии диссертационного совета
Д 75.2.020.01 при Автономной научной некоммерческой организации
высшего образования Научно-исследовательский центр
«Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
по диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук ПУШКИНА Александра Сергеевича
на тему: «Персонификация мониторинга биологических предикторов
острого коронарного синдрома
у людей пожилого и старческого возраста»**

Для рассмотрения работы А.С. Пушкина была создана комиссия из членов диссертационного совета в составе: з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Г.А. Рыжак (председатель); з.д.н. РФ, д.б.н., проф. А.В. Арутюнян; з.д.н. РФ, д.м.н., проф. И.М. Кветной.

Комиссия ознакомилась с диссертацией и представленными документами.

Работа выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии») и в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» при участии научного консультанта з.д.н. РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессора В.Х. Хавинсона.

Диссертация была апробирована 10 июня 2021 г. протокол №5 на совместном заседании отделов биogerонтологии, клеточной биологии и патологии, клинической геронтологии и гериатрии АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и рекомендована к защите на Диссертационном совете Д 75.2.020.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности 3.1.31 - геронтология и гериатрия.

Актуальность исследования. Активное развитие биологической науки в последнее время привело к появлению целого ряда новых направлений, изучающих значение биологических маркеров, как предикторов различных заболеваний.

Заболеваемость в Российской Федерации имеет постоянную тенденцию к развитию, что, безусловно, коррелирует с ростом доли пожилого населения, а также с технологическим прогрессом, позволяющим более эффективно выявлять заболевания с помощью новых методов диагностики.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются главной причиной смертности населения во всём мире: в 2010 г. они составили 29,6% всех случаев смертности. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания сохранят

тенденцию к росту во всём мире. К 2020 году общее число прогнозируемых смертей от различных форм этого класса заболеваний может иметь значительный прирост.

Следует отметить, что уровень общей заболеваемости значительно выше у лиц старшего трудоспособного возраста. Так, в расчете на 100 тысяч населения сердечно-сосудистые заболевания составляют 61646,2 случаев, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 14961,3. Анализ динамики демографических показателей Российской Федерации (РФ) позволяет сделать вывод о том, что значительный вклад в общую смертность осуществляется за счет лиц пожилого возраста. В 2006 году он составлял 67,3%, в 2011 г. – 71,4%, а в 2016 г. – уже 75,7%.

Актуальность изучения острого коронарного синдрома (ОКС) обусловлена, прежде всего, значительной частотой случаев ОКС. В странах Европы на 1000 жителей ежегодно приходится 3 случая острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST (ОКСбпST). Среди больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST (ОКСпST), по данным всемирного регистра Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), через 6 месяцев погибает примерно 13%, а среди больных с ОКСбпST – 8%.

Снижению смертности и уменьшению числа осложнений при ОКС способствует своевременное выявление патологии сердечно-сосудистой системы. Однако, часть случаев инфаркта миокарда протекает нетипично, с бессимптомным течением или отсутствием значимых диагностических изменений.

Значение определения биологических маркеров как предикторов заболевания особенно актуально у людей с нетипичным течением, группу которых представляют в основном лица пожилого и старческого возраста.

Значительная часть нетипичных инфарктов миокарда выявляется у людей пожилого и старческого возраста, у которых сердечно-сосудистая патология сопровождается рядом особенностей. Основными из них являются высокая распространенность безболевого ишемии миокарда, часто наличие двух заболеваний и более у одного человека (полиморбидность), преимущественно хроническое течение патологии, наличие у данной категории лиц инволюционных функциональных и морфологических изменений со стороны различных органов и систем.

Появление новых методов и технологий требует пересмотра устоявшихся алгоритмов обследования и персонализации мониторинга заболевания.

Учитывая перечисленные факторы, предполагается необходимость разработки индивидуального подхода в мониторинге лиц пожилого и старческого возраста с ОКС и его исходами, в особенности, во время применения современных, требующих дополнительного изучения, методик.

Наиболее значимые результаты, полученные в работе. Внедрение высокочувствительного метода определения сердечного тропонина I в практику многопрофильного стационара приводит к значимому увеличению числа выявленных лиц пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом, получающих своевременную специализированную помощь.

Выделение отдельных референсных интервалов тропонина I для двух возрастных групп (объединенная группа молодого и среднего возраста – от 18 лет до 59 лет и старшего возраста – от 60 лет и старше) позволяет дополнительно персонализировать мониторинг биологических предикторов острого коронарного синдрома.

Результаты определения сердечного тропонина I, исследованные высокочувствительным методом на ранних сроках у людей с острым инфарктом миокарда, коррелируют с площадью инфарктированных очагов сердечной мышцы.

Анализ динамики уровней мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I в крови у лиц, перенёсших плановую операцию аортокоронарного шунтирования, позволяет применять их в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертности.

Сниженный функциональный резерв почек у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом значительно увеличивает количество осложнений после применения контрастного вещества в диагностических процедурах.

Гипергликемия при первичном обследовании лиц с острым коронарным синдромом ассоциирована с увеличением риска развития неблагоприятных исходов.

Персонифицированный мониторинг биологических предикторов острого коронарного синдрома и его осложнений у людей пожилого и старческого возраста, включающий:

- исследование клинического анализа крови с применением методов машинного обучения при оценке результатов,
- определение уровня гликемии при первичном контакте с обследуемым человеком,
- динамическое наблюдение за уровнем сердечного тропонина, определяемого высокочувствительным методом, и мозгового натрийуретического пептида в крови после первичного контакта и оперативных вмешательств,
- обязательную оценку функции почек после чрескожных коронарных вмешательств,
- стратификацию риска развития осложнений с применением методик определения концентрации в крови Д-димера и дигоксина у лиц с нарушением ритма,

• оценку синдрома старческой астении с применением лабораторных критериев, позволяет повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

Достоверность работы обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований, применением адекватных поставленным задачам современных методов исследования (иммунохемилюминесцентный, биохимический, проточная цитометрия, иммунотурбодиметрический, гистологический, анкетирование лечащих врачей, методы машинного обучения (искусственного интеллекта) и методов математико-статистической обработки полученных данных.

Новизна работы. Впервые произведена оценка стандартной и высокочувствительной методик определения сердечного тропонина I у лиц пожилого и старческого возраста. Доказаны преимущества высокочувствительного метода определения тропонина I в виде повышения специфичности, чувствительности, а также диагностической ценности как отрицательного, так и положительного результатов по сравнению со стандартным исследованием.

Доказан положительный эффект внедрения высокочувствительного метода определения тропонина I в практику многопрофильного стационара с увеличением выявления числа лиц с острым коронарным синдромом, что приводит к улучшению отдалённых последствий и уменьшению длительности пребывания людей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а значит более низким финансовым затратам.

Впервые определена необходимость выделения двух референсных интервалов тропонина I для отдельных возрастных групп (объединенная группа молодого и среднего возраста – от 18 лет до 59 лет и старшего возраста – старше 60 лет) с целью повышения качества оказания медицинской помощи лицам с острым коронарным синдромом.

Установлена значимая корреляция уровней сердечного тропонина I с площадью инфарцированных очагов сердечной мышцы у лиц с острым коронарным синдромом на ранних (до 24 часов) сроках острого инфаркта миокарда.

Впервые выявлены особенности динамики содержания мозгового натрийуретического пептида и сердечного тропонина I в крови у людей, перенёсших плановую операцию аортокоронарного шунтирования, которые позволяют применять их в комплексной оценке раннего и позднего послеоперационного риска смертности.

Охарактеризованы закономерности возрастных изменений гематологических показателей периферической крови у лиц с острым коронарным синдромом. Доказана эффективность применения анализа гематологических показателей с учётом возрастных особенностей в качестве дополнительных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у лиц с острым коронарным синдромом.

Обоснована роль сниженного функционального резерва почек у лиц старших возрастных групп с острым коронарным синдромом, связанная со значимым увеличением количества осложнений после применения контрастного вещества в диагностических процедурах.

Доказана корреляция между количеством летальных исходов и уровнем глюкозы в крови при первичном обследовании лиц с острым коронарным синдромом, что позволяет рекомендовать этот критерий в качестве дополнительного показателя в стратификации рисков и осложнений.

Теоретическая значимость. Впервые использован метод главных компонент с последующим бутстрэп-агрегированием искусственных нейронных сетей для стратификации рисков у лиц с острым коронарным синдромом на основе параметров крови, в результате чего удалось значимо повысить качество дифференциального обследования, уровень которого ранее не достигался.

Установлены недостатки стандартных схем оценки синдрома старческой астении у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом на госпитальном этапе, заключающиеся в невозможности регулярной оценки скорости ходьбы, силы рукопожатия, а также проведения длительных опросов по определению физической активности и как результат, преимущество средств оценки, включающих лабораторные критерии.

Произведена оценка роли биологических предикторов сердечно-сосудистой патологии в принятии клинических решений лечащими врачами. При этом установлено, что при малой, но достаточной (по мнению респондентов) доли финансирования лабораторной отрасли по сравнению с общими расходами на здравоохранение России в 62% случаев (95% доверительный интервал (ДИ) 56,6 – 67,6) клинические решения относительно ведения лиц сердечно-сосудистого профиля принимаются на основании лабораторных исследований.

Практическая значимость. Сформулирована тактика персонифицированного лабораторного мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у лиц старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий. Доказана предикторная эффективность Д-димера в оценке внутригоспитальных тромбоэмболических осложнений у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий.

Разработан алгоритм внедрения стандартной операционной процедуры, регламентирующей порядок управления критическими значениями лабораторных показателей в многопрофильном стационаре, который включает процедуру определения перечня показателей, определения порогов критических значений и тактику лабораторной службы при выявлении критического значения биологического показателя.

Разработан персонифицированный мониторинг острого коронарного синдрома и его исходов у лиц пожилого и старческого возраста

включающий: исследование клинического анализа крови с применением методов машинного обучения при оценке результатов; оценку уровня гликемии при первичном контакте с пациентом; динамическое наблюдение за уровнем в плазме крови сердечного тропонина I высокочувствительным методом и мозгового натрийуретического пептида после первичного контакта и оперативных вмешательств; оценку функций почек после чрескожных коронарных вмешательств; стратификацию риска развития осложнений с применением методик определения концентрации в крови Д-димера и дигоксина у пациентов с нарушением ритма; оценку синдрома старческой астении, позволяющий повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

Результаты исследования используются в лечебно-диагностической практике кардиологического отделения интенсивной терапии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», научно-исследовательской работе лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», используются в образовательном процессе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации при подготовке ординаторов и повышении квалификации врачей на кафедре клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины.

Рекомендации для дальнейшего использования результатов, полученных в работе. Для повышения качества оказания медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста с острым коронарным синдромом рекомендуется применение высокочувствительной методики определения сердечного тропонина I в плазме крови с выделением отдельного референсного интервала для лиц от 60 лет и старше.

С целью оценки риска развития неблагоприятных исходов у людей старших возрастных групп с острым коронарным синдромом рекомендуется применение методик оценки старческой астении, при этом наиболее обосновано применение методики оценки старческой астении по шкале Green.

Для стратификации раннего и позднего послеоперационного риска смертности у лиц с острым коронарным синдромом целесообразно производить комплексную оценку динамики уровня сердечного тропонина I и мозгового натрийуретического пептида в крови.

Внедрение оценки гематологических показателей в качестве дополнительных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у людей с

ОКС с учетом возрастных изменений позволит улучшить прогноз у конкретной возрастной группы.

Целесообразно использовать гипергликемию при первичном обследовании у людей с острым коронарным синдромом как предиктор увеличения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Внедрение в практику метода главных компонент с последующим бутстрэп-агрегированием искусственных нейронных сетей для стратификации рисков у лиц с острым коронарным синдромом на основе параметров крови, значимо повысит качество дифференциального обследования.

Заключение. На основании вышеизложенного, диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук Пушкина Александра Сергеевича на тему: «Персонализация мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста» может быть оценена как законченная самостоятельная научно-квалификационная работа, которая полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, содержит решение актуальной научной проблемы для современной геронтологии и гериатрии, заключающееся в уточнении роли биологических предикторов для диагностики острого коронарного синдрома и его исходов у людей пожилого и старческого возраста, разработан алгоритм персонафицированного подхода в диагностике острого коронарного синдрома у лиц пожилого и старческого возраста, произведена оценка экономической эффективности применения биологических показателей крови для диагностики острого коронарного синдрома и может быть принята к защите по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Москалев Алексей Александрович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», лаборатория геропротекторных и радиопротекторных технологий, заведующий лабораторией, 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 28.

Шишкин Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра факультетской терапии, заведующий кафедрой, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9.

Кухарчик Галина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт медицинского образования, декан лечебного факультета, профессор кафедры кардиологии, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Предлагается направить работу Пушкина Александра Сергеевича «Персонафикация мониторинга биологических предикторов острого коронарного синдрома у людей пожилого и старческого возраста» на отзыв Ведущего учреждения в Академию постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Россия, Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 91.

Предлагается список специалистов, которым необходимо направить автореферат в дополнение к основному списку рассылки:

№	ФИО, ученая степень, звание	Должность, место работы
1.	Булгакова Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, доцент	Заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89.
2.	Кореневский Андрей Валентинович, доктор биологических наук	Ведущий научный сотрудник лаборатории межклеточных взаимодействий ФГБУН НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3.
3.	Голованова Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор	Заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 214019. Смоленск, ул. Крупской, 28
4.	Марьянович Александр Тимурович, доктор биологических наук, профессор	Заведующий кафедрой нормальной физиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 195067, Россия, г. Санкт-Петербург,

		Пискаревский пр., 47.
5.	Лянг Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, доцент	Заведующая отделением клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10.
6.	Карпищенко Анатолий Иванович доктор медицинских наук, профессор	Руководитель сектора клинической лабораторной диагностики и метрологии организационно-методического отдела мониторинга качества медицинской деятельности СПб ГБУЗ МИАЦ, 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, д. 30.
7.	Шахнович Павел Геннадьевич доктор медицинских наук	Начальник кардиологического центра, ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь им. Акад. Н.Н. Бурденко" Министерства обороны РФ, 105094, г. Москва, Госпитальная площадь д. 3.
8.	Кочетов Анатолий Глебович доктор медицинских наук	Руководитель отдела клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства Здравоохранения РФ, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Предполагаемый срок защиты:

«20» октября 2021 г.

Председатель комиссии:

з.д.н. РФ, доктор биологических наук,
профессор



А.В. Арутюнян

Члены комиссии:

з.д.н. РФ, доктор медицинских наук,
профессор



И.М. Кветной

з.д.н. РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Г.А. Рыжак

«12» июля 2021 г.