

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Семеновой Юлии Владимировны на диссертационную работу Киргизовой Марины Александровны на тему «Аутологичные стволовые клетки, факторы роста и цитокины при первичном остром инфаркте миокарда: отдаленная клиническая эффективность, влияние на постинфарктное ремоделирование сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения в РФ и во всем мире. Можно ожидать роста распространенности ССЗ в связи с увеличением продолжительности жизни, уменьшением смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ), а также увеличением выживаемости при самой хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. При сердечной недостаточности годовая смертность у пациентов достоверно выше, чем в популяции (отношение шансов 10,3), а расходы на медицинскую помощь для этих больных высоки. В связи с этим крайне актуальным является вопрос предупреждения постинфарктного ремоделирования сердца, профилактики развития ХСН ишемического генеза.

Своевременная адекватная реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии, проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства и раннее назначение комплексной лекарственной терапии, безусловно, являются приоритетными подходами в лечении ОИМ, позволяющими сохранять жизнеспособный миокард. Однако и сегодня далеко не всегда возможно своевременное проведение тромболитической терапии или спасительной ангиопластики при ОИМ. Кроме того, и фармакоинвазивное вмешательство не

способна полностью восстановить жизнеспособность миокарда в зоне некроза. Последующее ремоделирование левого желудочка приводит к прогрессирующей дилатации полости, нарушению геометрии, что является морфологическим субстратом для развития различных осложнений, в том числе ХСН. Исследование механизмов и способов стимуляции регенерации в зоне ишемического повреждения остается интересным и перспективным направлением фундаментальной кардиологии.

Диссертационная работа Киргизовой М.А. посвящена исследованию отдаленной клинической эффективности клеточной терапии при первичном ОИМ с использованием аутологичных клеток костного мозга, а также изучению роли гуморальных факторов (факторов роста и цитокинов), влияющих на эффективность данной процедуры и течение репарации. Автором предложены рекомендации по срокам проведения клеточной терапии, по использованию определенного фенотипа клеток костного мозга (CD133+ клеток костного мозга), что повышает эффективность данной процедуры. Эти данные являются важным результатом исследования и с фундаментальной точки зрения, и в прикладном аспекте (для использования клеточных технологий в практическом здравоохранении).

Направленность исследования полностью соответствует стратегии развития отечественного здравоохранения, основной целью которой является увеличение продолжительности жизни населения и длительное сохранение его работоспособности. Последнее недостижимо без освоения новых эффективных методик диагностики и лечения основных заболеваний (прежде всего болезней системы кровообращения), без повышения уровня технической оснащённости учреждений здравоохранения и квалификации специалистов. Не исключая перспектив развития трансплантологии для лечения ХСН в нашей стране, следует признать репаративную терапию с использованием биотехнологических достижений не менее перспективной.

Новизна исследования и результатов, полученных и сформулированных в диссертации

Результаты полученные автором, позволили впервые оценить долгосрочную клиническую эффективность и безопасность трансплантации аутологичных моноклеарных и CD133+ клеток костного мозга у больных с острым первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. А специально проведенный комплексный анализ сделал возможным выделение некоторых клинических и гуморальные факторов, оказывающих влияние на эффективность используемого вмешательства, на течение репаративных процессов. Новизной исследования отличаются данные, свидетельствующие о роли цитокинового ответа при ОИМ в реализации кардиотропных эффектов клеточной терапии, в частности, о влиянии на постинфарктное ремоделирование сердца и развитие ХСН.

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

Диссертационная работа Киргизовой М.А. выполнена на высоком методологическом уровне. Во введении и обзоре литературы по изучаемой тематике автором совершенно справедливо актуализирована назревшая потребность в разработке новых методов лечения ОИМ, в том числе путем стимуляции регенеративных возможностей миокарда. Автором логично сформулированы гипотеза, цель и задачи исследования, название работы соответствует цели исследования. Критерии включения и исключения из исследования, конечные точки и показатели безопасности четко обозначены, хорошо продуман дизайн исследования.

Диссертационное исследование проведено в период с 2003 по 2007 год на базе отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии в формате ограниченных клинических испытаний относительно новой процедуры – интракоронарного введения аутологичных клеток костного мозга в открытую инфарктсвязанную коронарную артерию. Исследование было одобрено

локальным этическим комитетом. Было определено длительное время наблюдения за пациентами после клеточной терапии при ОИМ, а также определены однокомпонентные и трехкомпонентные конечные точки для проспективного наблюдения. Использованы современные методы обследования пациентов, в том числе определение цитокинового профиля и его динамики в разные сроки острой стадии инфаркта миокарда. Уточнение наличия и выраженности сердечной недостаточности в результате постинфарктного ремоделирования через 7 лет после ОИМ выполнено с определением уровня мозгового натрийуретического пептида, с помощью клинического и эхокардиографического исследования. Грамотное использование методов статистического анализа полученных данных не вызывают сомнений в достоверности полученных автором результатов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы определяется, продуманным дизайном исследования, грамотным определением цели и постановкой адекватных задач для её достижения. Успех настоящего исследования определяется знанием основных методологических приёмов и способностью автора их эффективно использовать, достаточным объёмом используемого материала, грамотным выбором методов исследования и адекватным математическим инструментарием, позволяющим избежать системных ошибок и получить статистически подтверждённые заключения. В данной работе все перечисленные компоненты реализованы М.А.Киргизовой в полной мере.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертация является научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальной проблеме современной кардиологии – клеточной терапии при остром инфаркте миокарда, направленной на профилактику неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца.

Значимым является доказательство клинической неэффективности интракоронарного введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга в дозе $93 \pm 43 \times 10^6$ на 20 ± 10 -е сутки острого инфаркта миокарда. Автор в

исследовании показал, что клеточная терапия аутологичными моноклеарными клетками костного мозга оказывает влияние на цитокиновый ответ при остром первичном инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, уменьшая содержание в периферической крови провоспалительных цитокинов, однако не влечет за собой клинически значимых положительных сдвигов. Полученные данные могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ в области регенеративной терапии в кардиологии.

В то же время автор доказал, что трансплантация аутологичных CD133+ клеток костного мозга в дозе $5,7 \pm 2,8 \times 10^6$ на 15±5-е сутки острого инфаркта миокарда - безопасная и эффективная процедура по результатам долгосрочного наблюдения, что проявляется меньшей частотой развития комбинированных и одноконтентных конечных точек (нестабильной стенокардии, повторных инфарктов миокарда, клинически значимой хронической сердечной недостаточности), являющихся достоверными индикаторами эффективности медицинского вмешательства. В качестве суррогатного маркера использованы ультразвуковые параметры, показавшие пользу клеточной терапии для предотвращения дилатации левого желудочка.

Результаты проведенного анализа позволили рекомендовать для продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии для трансплантации использовать CD 133+ клетки костного мозга в связи с доказанной безопасностью и клинической эффективностью данной процедуры.

Общая характеристика структуры, объема и содержания диссертации

Диссертация написана по традиционному плану и изложена на 189 листах машинописного текста. Она состоит из введения и 4 глав, включающих в себя обзор литературы, главу, характеризующую материал и методы исследования, глав, излагающих собственные результаты, а также обсуждение. Диссертацию завершают разделы выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, содержащий 259 источников (194

и иностранных). Материалы диссертации наглядно иллюстрированы 62 таблицами и 19 рисунками.

Автореферат полностью соответствует основному содержанию работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Положения, сформулированные в диссертационном исследовании, рекомендовано использовать в учебном процессе студентов медицинских ВУЗов и слушателей факультетов профессиональной переподготовки по специальности «кардиология» и «биотехнология». Изученная динамика сывороточных концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста важна для понимания фундаментальных аспектов трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины.

Основные результаты диссертационной работы Киргизовой М.А. могут быть использованы для планирования будущих исследовательских работ в области регенеративной терапии при различных кардиологических заболеваниях. Результаты проведенного анализа позволили рекомендовать для продолжения научно-исследовательских работ по клеточной терапии использовать для трансплантации CD 133+ клетки костного мозга в связи с доказанной безопасностью и клинической эффективностью данной процедуры.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

Основные результаты, положения и выводы диссертации были доложены и обсуждены на 14 Всероссийских и международных конференциях. Результаты исследования достаточно широко представлены в печати, по диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 2 статьи – англоязычных, одна из них опубликована в сборнике трудов научной конференции «Новые оперативные технологии», который проиндексирован в базе данных Web of Science, вторая - в американском высокорейтинговом рецензируемом научном журнале PLOS ONE

(QI в категории междисциплинарные науки). Протокол исследования и его результаты под названием «ESTABOMA» (№ NCT01748383) опубликованы на международном сайте Clinicaltrials.gov.ru.

Хотя диссертант не является автором используемых лечебных методик, автором впервые детально изучены две новые терапевтические методики, одна из которых надежно обеспечивает профилактику сердечно-сосудистого ремоделирования, прогрессирующее ухудшение функции миокарда и замедляет движение пациента по сердечно-сосудистому континууму с хорошим уровнем доказанности. Автором самостоятельно проанализирована медицинская документация пациентов, проведено контрольное обследование больных, в том числе постпроцессинговая обработка данных эхокардиографического исследования. Весь материал по долгосрочным клиническим результатам трансплантации клеток костного мозга при ОИМ получен, проанализирован и описан лично автором. Проведена достаточная статистическая полученных данных. Результаты исследования автором изложены в статьях и тезисах, доложены на отечественных и зарубежных конференциях.

Замечаний к диссертации нет. Изложенные ниже вопросы имеют характер дискуссионных:

1. Почему для оценки клинической эффективности и безопасности Вами выбран семилетний интервал, тогда как в большинстве исследований оценивают пятилетнюю выживаемость больных ОИМ?

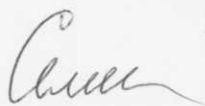
2. Как Вы можете объяснить отсутствие позитивного эффекта от введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга? Какие свойства аутологичных CD133+ клеток костного мозга обеспечили успех клеточной трансплантации при втором варианте лечения?

Заключение

Диссертация Киргизовой Марины Александровны на тему «Аутологичные стволовые клетки, факторы роста и цитокины при первичном остром инфаркте миокарда: отдаленная клиническая эффективность, влияние на постинфарктное ремоделирование сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, которая посвящена актуальному направлению современной кардиологии – исследованию эффективности клеточной терапии при ОИМ. В настоящей работе решена научно-практическая задача по оптимизации методов клеточной терапии при ОИМ для последующего оптимального комплексного консервативного лечения пациентов с коронарной болезнью сердца, с целью уменьшения частоты развития жизнеугрожающих осложнений ХСН.

Диссертационная работа по актуальности, новизне полученных данных, объему проведенных исследований, научной значимости соответствует требованиям п.9 «Положения ВАК о присуждении ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Заведующая отделением первичной специализированной медицинской помощи консультативно-диагностического центра №2 Северской клинической больницы Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России, доктор мед. наук



Ю.В. Семёнова

Подпись Ю.В. Семёновой заверяю
Начальник отдела кадров СКБ
Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России



С.А. Полех

Семёнова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», 636070, г. Северск Томской обл., ул. Мира 4, kb81@med.tomsk.ru, 8 (3823) 52-20-02, 77-99-02