

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Сваровской Аллы Владимировны «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. В последние годы предметом активного обсуждения является проблема выбора оптимальных способов реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) с позиции коморбидной патологии. Совершенствование хирургической техники и анестезиологического обеспечения, появление новой генерации имплантируемых в коронарные артерии устройств, успехи медикаментозной вторичной профилактики после выполнения реваскуляризации сделали возможным ее проведение пациентам с высоким хирургическим риском. В последние годы значительно увеличился средний возраст пациентов в клинике коронарной хирургии, вмешательства выполняются пациентам с тяжелой сопутствующей патологией – сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, почечной дисфункцией. При этом выбор способа реваскуляризации, программы вторичной послеоперационной реабилитации строятся не только на принципах доказательной медицины, но и с учетом опыта кардиохирургического центра и лично врача-кардиолога и кардиохирурга. Во многом это связано с тем, что современные рекомендации базируются на клинических исследованиях, имеющих известные ограничения. Так, большинство критериев включения (исключения) в крупных исследованиях исключают пациентов пожилого возраста, имеющих тяжелую коморбидную патологию, низкую приверженность к медикаментозному лечению. Вместе с тем, с такими пациентами достаточно часто встречаются врачи в реальной клинической практике.

В связи с этим диссертационная работа Сваровской А.В., посвященная разработке и совершенствованию системы ранней персонифицированной диагностики, профилактики и лечения социально значимой патологии – ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и хронической сердечной недостаточности (ХСН) своевременна и чрезвычайно актуальна.

Научная концепция диссертационного исследования заключается в установлении малоизученных тонких механизмов многофакторной дисрегуляции липидного, углеводного, фолатного и адипокинового метаболизма, ассоциированных с особенностями клинического течения коморбидной патологии, тяжестью стенозирующего коронарного атеросклероза, ишемического и постинфарктного ремоделирования миокарда, степенью атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, коронарной и сердечной недостаточности.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов. В рамках 5-летнего проспективного наблюдения автором изучена эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации с оценкой отдаленной (5-летней) выживаемости пациентов с коморбидной патологией (ИБС с СД 2-го типа на фоне ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)). Установлено, что эндоваскулярная коронарная реваскуляризация в комбинации с использованием медикаментозной вторичной профилактики обеспечивала высокую выживаемость пациентов, достигавшую 86,6%. Впервые идентифицированы биомаркеры, позволяющие стратифицировать степень риска развития инсулинорезистентности и прогнозировать особенности развития коморбидной патологии, представленной ИБС, СД 2-го типа и ХСН. Такими биомаркерами оказались: адипокин резистин, апо-В, ИЛ-6, инсулин, ФНО α , гомоцистеин и эндотелин-1. Получены новые данные о важной патогенетической роли нового малоизученного биомаркера коронарного атерогенеза ЛП-ФЛА2. Показано, что у таких пациентов с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений и смертности ЛП-ФЛА2 является мишенью для ингибирования ее экспрессии

статидами. Это позволяет улучшить прогноз и снизить высокий риск кардиоваскулярных осложнений и смертности у данной категории пациентов.

Важными и интересными представляются данные, касающиеся прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД после коронарного стентирования по уровню адипокинов. Установлено, что увеличение уровня в крови резистина свыше 5,35 нг/мл позволяет с высокой степенью вероятности (специфичность 70%, чувствительность 86,2%) прогнозировать развитие кардиоваскулярных осложнений.

Оригинальными представляются данные по длительному использованию статинов (аторвастатина и розувастатина) у пациентов с коморбидной патологией после эндоваскулярной реваскуляризации. Установлено, что у данной категории больных с повышенным кардиоваскулярным риском отмечался выраженный плеiotропный эффект розувастатина со снижением концентрации в крови маркеров воспаления ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, а также эндотелина-1 и гомоцистеина.

Степень обоснованности и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы, корректно сформулированы и логично вытекают из проведенного исследования, объективно обосновывают цель и задачи исследования, поставленные в диссертационной работе. Достоверность полученных результатов определяется корректным научно обоснованным применением совокупности современных высокоинформативных методов исследования. В работе широко и успешно использовались современные методы статистического анализа

Значимость полученных результатов для науки и практики. На основании длительного проспективного наблюдения у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне ХСН II-III ФК по NYHA со сниженной ФВ ЛЖ, показано значение использования современных эндоваскулярных технологий в комбинации с фармакологической вторичной профилактикой, направленных на улучшение качества жизни и отдаленной выживаемости пациентов после коронарной реваскуляризации. Пятилетняя выживаемость этих пациентов достигала 86,6%.

Идентифицированы новые малоизученные в клинической кардиологии предикторы, приемлемые для стратификации риска кардиоваскулярных осложнений и смертности в особой группе пациентов повышенного риска после перенесенной имплантации коронарных стентов на фоне манифестной ХСН. Разработана математическая модель прогнозирования вероятности развития рисков кардиоваскулярных событий на этапах проспективного наблюдения.

Выводы, практические рекомендации научно обоснованы, сформулированы корректно. Результаты исследования целесообразно шире использовать для улучшения качества ранней диагностики, профилактики и лечения и в целом в практической деятельности кардиологов, терапевтов, кардиохирургов, а также в учебном процессе на кафедрах лечебных факультетов медицинских ВУЗов.

Общая оценка диссертации. Диссертационная работа Сваровской А.В. изложена в классической форме на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 69 таблиц и 43 рисунка.

В главе 1, посвященной обзору литературы, дан анализ отечественной (177 источников) и зарубежной (403 источника) литературы по изучаемой проблеме. Анализ литературы свидетельствует о том, что, несмотря на

достижение выдающихся успехов в кардиологии, проблема эффективной профилактики традиционных конвенционных факторов риска далека от окончательного решения, остается актуальной в теоретическом и практическом отношениях и требует дальнейших целенаправленных исследований.

Во 2-й главе представлен клинический материал исследований: дана характеристика 267 больных с ИБС и ХСН. Всем больным, включенным в исследование, была выполнена эндоваскулярная коронарная реваскуляризация с имплантацией стентов.

Клиническое состояние пациентов оценивали исходно и на этапах проспективного наблюдения с анализом частоты первичной конечной точки (смертности от сердечно-сосудистых причин) или частоты комбинированной конечной точки. Полученные в процессе исследования данные обработаны с использованием современных высокоинформативных методов статистики.

Результаты собственных исследований изложены в главе 3. Автором продемонстрировано, что в данной когорте пациентов эндоваскулярная реваскуляризация обеспечивает высокую 5-летнюю выживаемость - 86,6%. В разделе 3.2. представлены оригинальные данные, которые с позиции доказательной медицины отражают влияние таких факторов риска, как инсулинорезистентность, гипергомоцистеинемия и цитокиновые медиаторы в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений. В разделе 3.3 рассматривается прогностическое значение новых биомаркеров ЛП-ФЛА2 и резистина в стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

В разделе 3.4. оценена роль биомаркеров воспаления в прогнозировании риска кардиоваскулярных осложнений у больных с ИБС и ожирением.

В разделе 3.5. анализировалась эффективность вторичной профилактики статинами у больных ИБС с СД 2-го типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации.

В разделе “Заключение” обсуждаются полученные результаты собственного исследования. Научный анализ, представленный диссертанткой по актуальной медицинской и социально значимой проблеме, позволил установить новые научные факты, а также сформулировать новые научные положения, являющиеся важными в теоретическом и практическом отношениях.

Личный вклад соискателя. Личное участие автора заключалось в планировании исследования; изучении и анализе литературы по теме диссертации; отборе здоровых лиц и больных ИБС для включения в исследование, формировании баз данных, статистической обработке материала и его анализе; написании тезисов, научных статей, в оформлении патентов Российской Федерации; выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских конгрессах по кардиологии; во внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, следует обсудить ряд ограничений данного исследования. Во-первых, обращает на себя внимание «амбициозность» первого вывода. При этом, несмотря на длительный период наблюдения за данной категорией пациентов, количество их минимально ($n=30$). Обсуждая данную категорию пациентов (ИБС+СД), следовало бы сместить акценты на показатели качества жизни и необходимость повторных реваскуляризаций, а не на выживаемость.

Во-вторых, следует обсудить «полноценность» медикаментозной вторичной профилактики пациентов с СД, подвергшихся реваскуляризации. Автор не раз делает акцент, что пациенты не соблюдают рекомендованные подходы к вторичной профилактике, прежде всего – не используют адекватные дозы статинов. При этом в исследовании оцениваются дорогостоящие методы персонифицированного подхода к обоснованию агрессивности терапии. Закономерно возникает вопрос – нужны ли такие

дорогостоящие усилия, если в реальной клинической практике не соблюдаются необходимые правила вторичной профилактики.

В-третьих, следует отметить некорректное употребление некоторых терминов и подходов. Так, оценивая различия в уровне маркеров воспаления в зависимости от наличия абдоминального ожирения, автор производит деление пациентов не с учетом ОТ/ОБ (являющегося традиционным маркером абдоминального ожирения), а по величине ИМТ. В тексте диссертации достаточно часто используется термин – адипокиновый дисбаланс, вместе с тем, оценивается лишь один показатель – резистин.

Кроме того, возникли вопросы:

1. В диссертационном исследовании достаточно подробно подвергнут анализу факт использования статинов и плейотропный их эффект. Какова позиция автора об особенностях применения сахароснижающих препаратов у таких пациентов?
2. Считаете ли Вы, что результаты исследования могут быть полезны для обсуждения выбора альтернативных методов реваскуляризации для пациентов с ИБС, СД и ХСН, прежде всего – коронарного шунтирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Сваровской Аллы Владимировны «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема прогнозирования кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС,

ассоциированной с СД 2-го типа, и перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сваровской Аллы Владимировны соответствует современным требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утв. Постановлением правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748) ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Сваровская Алла Владимировна – заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», директор
Барбараш Ольга Леонидовна



Подпись члена-корреспондента РАН Барбараш О.Л. заверяю

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных
проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
к.м.н.



Казачек Яна Владимировна

07.11.2017

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
Телефон: +7 (3842) 643308
Факс: +7 (3842) 643410
E-mail: olb61@mail.ru