

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. Хирургическая и эндоваскулярная коронарная реваскуляризация миокарда у больных ИБС применяется в клинической практике в течение последних двух десятилетий. Многие годы при многососудистом поражении коронарного русла лидирующее положение занимала кардиохирургия, в то время как эндоваскулярная ангиопластика использовалась преимущественно у пациентов с изолированным стенозом одной или двух венечных артерий. Однако, в настоящее время, благодаря усовершенствованию технологии и накоплению большого клинического опыта, эндоваскулярная реваскуляризация миокарда всё чаще используется у больных ИБС с множественным поражением коронарного русла. Такая тактика стала активно развиваться после внедрения в клиническую практику стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием, при использовании которых резко снизилась частота рестенозов в отдалённые сроки после лечения.

Сегодня эндоваскулярную ангиопластику успешно используют при поражении ствола левой коронарной артерии, бифуркационном поражении венечных артерий, при наличии длительно окклюзированных коронарных сосудов и других сложных вариантах поражения. Остается малоизученным вопрос отдалённого прогноза после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации, особенно это касается больных с СД, диффузным поражением коронарного русла и выраженной дисфункцией левого желудочка.

Патогенетические механизмы взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью и СД на сегодняшний день мало изучены, однако предполагается, что для развития метаболических нарушений на фоне сердечной недостаточности могут играть свою роль гиперактивация симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, хронический воспалительный процесс и неблагоприятное влияния цитокинов на чувствительность инсулиновых рецепторов в периферических тканях и другие патологические процессы и взаимодействия.

Особый интерес представляют молекулярные и биохимические механизмы, лежащие в основе патологического влияния диабета, метаболического синдрома и инсулинорезистентности (ИР) на риск развития и прогрессирование атеросклероза. В связи с этим имеется необходимость разработки надежных предикторов, которые позволили бы использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2 типа.

За два последних десятилетия коренным образом изменились взгляды на роль жировой ткани в метаболическом и энергетическом обмене. Начиная с 80-х годов прошлого века, поступают новые данные о продукции жировой тканью целого класса биологически активных веществ, так называемых адипоцитокинов, общими свойствами которых являются: участие в регуляции обменных процессов на местном или системном уровне, повышение или снижение чувствительности тканей к инсулину, а также провоспалительное или противовоспалительное действие. В настоящее время известны более 30 адипоцитокинов, и, вероятно, их список в дальнейшем будет пополняться. Цитокины имеют существенное значение в регуляции неспецифической реакции воспаления, характерного для многих патологических процессов. Хроническое воспаление является одним из определяющих факторов инициации и прогрессирования атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, тромбоза коронарных артерий и развития инфаркта миокарда. Также известно, что хроническое воспаление жировой ткани рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран мира.

Изучение молекулярных механизмов воспаления в дальнейшем должно помочь в выявлении новых факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания и, следовательно, в разработке новых лечебно-диагностических подходов для предупреждения прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД.

Резюмируя представленные данные, особо следует подчеркнуть, что исследование патогенетических взаимосвязей хронического воспаления, ИР и ожирения является актуальной научно-практической проблемой, что определяет актуальность проведенного исследования, посвященного различным аспектам повышения эффективности лечения пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию.

Научная новизна полученных результатов. Автором впервые в сравнительном аспекте изучена отдаленная эффективность эндоваскулярной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и без диабета на фоне сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ЛЖ по данным 5-летнего проспективного наблюдения. Установлено, что после имплантации стентов в коронарные артерии выживаемость к 5-летнему сроку достигала 86,6%. Показано, что у больных ИБС и сниженной ФВ ЛЖ на фоне СД 2 типа в течение одного года после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации в 40% случаев сопутствовали эпизоды гипогликемии, приводящие к развитию неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом установлено, что у данных пациентов, значительно чаще диагностировали наступление новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности, прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях, а через 3 и 5 лет проспективного наблюдения – декомпенсация ХСН.

Впервые у больных с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, разработана модель с включением биомаркеров

воспаления, в частности гомоцистеина и ИЛ-6 с целью прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

Впервые определены биомаркеры, имеющие прогностическое значение в отношении риска развития ИР у пациентов с ИБС и СД 2 типа в течение года после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации. Такими маркерами оказались повышенные уровни резистина, апо-В, ИЛ-6, инсулина и ФНО α , кроме того, с риском развития ИР связаны повышение уровня гомоцистеина и эндотелина-1. Хотя автор допускает терминалогическую путаницу в отношении того, что первично, инсулинорезистентность или СД 2 типа

Поскольку определение традиционных факторов риска недостаточно для предсказания возникновения сердечно-сосудистых осложнений, большой интерес вызывает изучение новых воспалительных протеинов, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки. Один из таких белков – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2). В последнее время ЛП-ФЛА2 позиционируется как новая мишень для терапии статинами. Вместе с тем, точное предикторное значение элевации сывороточного уровня ЛП-ФЛА2, а также связь последней с риском развития неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, не определены.

Автором впервые установлены новые научные данные, свидетельствующие о важной роли малоизученного ранее биомаркера ЛП-ФЛА2 в патогенезе внутрисосудистого воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Доказано, что уровень в крови ЛП-ФЛА2, превышающей 983,3 нг/мл, свидетельствует о повышенном риске развития кардиоваскулярных осложнений. Показано, что у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярное стентирование, длительная 12-месячная терапия статинами и приводит к значительному снижению концентрации ЛП-ФЛА2, позволяя улучшить прогноз и снизить риск высокой преждевременной смертности у таких пациентов. Хотя общий эффект статинов по снижению преждевременной смертности не может быть связан только с данным показателем.

Исследования последних лет подтверждают значимость адипокинов в индукции и прогрессировании инсулинорезистентности, как основного патогенетического компонента метаболического синдрома и СД 2 типа. Относительно недавно исследователи обратили внимание на роль некоторых адипоцитокинов в развитии поражений сердечно-сосудистой системы у больных СД. Один из них, резистин, который, как было предположено, связывает между собой ожирение, инсулинорезистентность и СД.

Автором установлено, что пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших коронарное стентирование, увеличение уровня в крови адипокина резистина 5,35 нг/мл более позволяет с высокой степенью вероятности (чувствительность 86,2% и специфичность 70%) прогнозировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Хотя прогнозировать адипокинассоциированный риск только на основании уровня резистина без учета уровня других адипокинов вряд ли обосновано.

В одном из выводов автор указывает, что у больных ИБС, ассоциированной с абдоминальным ожирением, основными предикторами, отражающими высокий риск развития неблагоприятного исхода, являются эндотелин-1, гомоцистеин, ФНО α , ИЛ-6 и инсулин. Это требует разъяснений, ведь роль абдоминального ожирения в диссертации не изучалась.

По мнению автора, впервые у пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию и с нарушениями углеводного обмена найдены биомаркеры, позволяющие прогнозировать риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Такими маркерами в группе пациентов, получавших аторвастатин оказались эндотелин-1, ЛП-ФЛА2, гомоцистеин. В группе пациентов, получавших розувастатин наибольшей прогностической силой, обладали уровень гомоцистеина, эндотелина-1, инсулина, а также наличие ИР. Правда не уточняется, о каких нарушениях этих маркеров идет речь (увеличение, снижение, отсутствие реакции на статинотерапию)

Впервые установлено, что на фоне длительной 12-месячной профилактической терапии у пациентов с ИБС, перенесших ЭР и нарушениями углеводного обмена отмечался более выраженный плеiotропный эффект на фоне приема розувастатина со снижением 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. Представленные в диссертации научные положения и выводы являются обоснованными, что определяется достаточной выборкой пациентов, продуманным дизайном исследования, с использованием разнообразных современных клинико-инструментальных, лабораторных и статистических методов. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из выводов. Основные положения работы представлены автором на многих Российских и Международных конгрессах. По теме диссертации опубликовано 22 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, получено 2 патента.

Содержание автореферата и публикаций соответствует материалам диссертации.

полученных результатов диссертант сопоставляет свои данные с результатами ранее проведенных исследований, что демонстрирует достойное знание литературы и повышает понимание и значимость полученных результатов.

В главе «Заключение» обобщаются и интерпретируются результаты исследования, особо подчеркивается прогностическая роль различных биомаркеров в прогнозировании риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с СД 2-го типа.

По результатам диссертационной работы Сваровской А.В. сформулировано 11 выводов, которые корректно отвечают на задачи исследования. Практические рекомендации указывают на возможность применения результатов исследования в практическом здравоохранении.

Личный вклад соискателя. Личное участие автора заключалось в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, отборе здоровых лиц и больных с 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 нет.

Тем не менее хотелось отметить ряд замечаний, не уменьшающих ценность представленного исследования

1. В работе используется термин "висцеральное ожирение", в том числе в заголовках, тогда как висцеральное ожирение в данном исследовании не диагностировалось и не изучалось. Вывод 7 посвящен абдоминальному ожирению, которое не изучалось в данном исследовании.

2. В названии многих таблиц указаны изучаемые показатели, но не указаны группы больных, в которых они изучались (таблицы 33-35, 43-49, 54-57 и другие), что затрудняет восприятие диссертации при прочтении.

3. Достаточно вольно используются термины маркер риска, предиктор риска, фактор риска.

Вопросы:

1. В схеме дизайна исследования и в его описании не указано, что группы с разным течением заболевания (благоприятным и неблагоприятным) формировались из больных с сахарным диабетом. А в описании результатов исследования указано, что все эти больные имеют СД 2 типа. Тогда почему в исследовании больных с СД 2 типа 136, а в 2-х группах с разным прогнозом только 60 пациентов. Объясните эти неточности. Как все-таки формировались эти группы?

2. Чем объяснить разницу в факторах риска неблагоприятных исходов при лечении аторвастатином и розувастатином и какие изменения этих факторов (увеличение, снижение, отсутствие реакции на статины) увеличивали риск?

3. У пациентов в исследовании была низкая приверженность к лечению статинами (около 20%), отсутствие двойной антиагрегантной терапии (в таблицах нет

клопидогрела), только половина больных с СД 2 типа принимали метформин. Могло ли это исказить результаты исследования? Можно ли эти результаты перенести на приверженных больных?

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 научно 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» (утвержденного 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,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
профессор кафедры терапии и
общей врачебной практики с курсом дополнительного
профессионального образования
Чумакова Галина Александровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: +7(3852) 368-848, <http://www.agmu.ru>, rector@agmu.ru; g.a.chumakova@mail.ru

Подпись, ученую степень, ученое звание Чумаковой Г.А. заверяю.

зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики
Стребниев Н.А.

