

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Гарганеевой Натальи Петровны
о диссертации НАСРАШВИЛИ НАТАЛЬИ ВСЕВОЛОДОВНЫ на тему
«Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология, 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения. Диссертационная работа Натальи Всеволодовны Насрашвили посвящена важнейшей медико-социальной проблеме – совершенствованию новых возможностей прогнозирования и оптимизации вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (СД), подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Значительным достижением в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) явилось внедрение в клиническую практику методов хирургической коронарной реваскуляризации, в частности, чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), современные технологии которого позволяют избежать риска развития сердечно-сосудистых событий.

Тем не менее, даже успешно выполненное оперативное вмешательство по имплантации эндоваскулярных стентов не предотвращает закономерное прогрессирование коронарного атеросклероза и развитие рестеноза, что определяет необходимость проведения жестких мер вторичной профилактики. Это связано с тем, что патогенетические механизмы атеросклеротического и системного поражения эндотелия сосудов при СД 2 типа взаимосвязаны и мультикомпонентны. Именно при сахарном диабете, в основе которого лежит инсулинорезистентность, происходит масштабное поражение сосудистого русла, отягощающееся гипергликемией, дислипидемией, внутрисосудистым воспалением, артериальной гипертонией, воздействием поведенческих и других

факторов. Современные данные указывают на высокую сопряженность СД с высоким риском развития неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт.

Неоднозначность во взглядах на патогенетические механизмы взаимосвязи кардиоваскулярных факторов, явная недооценка факторов неспецифического сосудистого воспаления в развитии и прогрессировании коронарного и периферического атеросклероза, рестеноза приводят к трудностям дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии, прогноза у пациентов с коморбидной патологией, перенесших ЧКВ.

В этом отношении выбранное автором научное направление является приоритетным. Оценка прогноза и стратификация риска сердечно-сосудистых событий у больных, подвергшихся коронарной реваскуляризации, позволяет рассматривать диссертацию Н. В. Насрашвили как своевременное исследование. Изучение малоизвестных биомаркеров внутрисосудистого воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) и резистина в крови пациентов с ИБС и СД 2 типа после имплантации стентов свидетельствует о несомненной актуальности и научно-практической значимости темы исследования в области кардиологии и внутренних болезней.

Диссертационная работа Насрашвили Н. В. входит в план научно-исследовательских работ отделения сердечной недостаточности научно-исследовательского института кардиологии Томского НИМЦ по теме: «Изучение молекулярно-генетических механизмов развития коронарной и сердечной недостаточности при высоком риске жизнеугрожающих осложнений у больных ИБС. Разработка высокотехнологических методов воздействий на молекулярные мишени с использованием медикаментозных средств и гибридных технологий коронарной реваскуляризации».

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Поиск новых критериев прогнозирования риска и профилактики неблагоприятных исходов у больных,

перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию на основе инновационных технологий с использованием малоизученных биомаркеров внутрисосудистого воспаления, обуславливает научную новизну работы.

Диссертация содержит убедительную аргументацию теоретической и практической значимости исследования. Представленная работа отражает научную концепцию исследования, заключающуюся в разработке системы ранней стратификации риска и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа, подвергшихся коронарной реваскуляризации, с использованием новых специфических биомаркеров внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2 и резистина крови.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые проведено проспективное исследование динамики клинико-биохимических маркеров сердечно-сосудистых осложнений у больных в течение 12 и 36 месяцев наблюдения после имплантации коронарных стентов.

Автором получены новые данные, свидетельствующие о значимой роли малоизученных провоспалительных маркеров Лп-ФЛА2 и резистина в патогенезе внутрисосудистого воспаления атероматозной бляшки этой категории пациентов. Впервые доказано, что повышенный уровень Лп-ФЛА2 взаимосвязан не только с риском повреждения атероматозной бляшки, но и ассоциируется с прогнозом высокого риска рестенозирования ранее имплантированных стентов после коронарной реваскуляризации, а также с прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности.

Несомненно, новым и значимым является оценка уровня резистина как независимого биомаркера рестенозов коронарных стентов.

Убедительно доказано, что уровень резистина в крови, превышающий 5,35 нг/мл, отражает избыточную активацию воспаления в атероматозной бляшке, а также прогрессирование тяжести стенозирующего атеросклероза и рестенозирования стентов венечных артерий у больных ИБС с СД 2 типа. Это позволило автору выделить особые селективные группы пациентов с высоким неблагоприятным риском для целенаправленного наблюдения и лечения.

Значимым вкладом в исследование является разработанный с помощью регрессионного анализа оригинальный способ количественной оценки специфических провоспалительных биомаркеров в прогнозе прогрессирования стенозирующего коронарного атеросклероза и рестеноза после имплантации стентов. Изучение прогностической значимости Лп-ФЛА2 и резистина у больных ИБС с СД 2 типа показало их высокую информативность.

Доказано, что уровень Лп-ФЛА2, составляющий 983 нг/мл, соответствует так называемому значению патогномоничной концентрации в крови и обеспечивает максимально точную стратификацию риска осложнений.

Установлена связь неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с высоким уровнем Лп-ФЛА2 и доказано, что повышение уровня резистина до 8,8 нг/мл, взаимосвязанное с метаболическими нарушениями и тканевой инсулинорезистентностью, характеризуется неблагоприятным клиническим прогнозом и развитием таких событий, как фатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, рестеноз стента, возврат стенокардии.

Научно обоснована эффективность вторичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа при использовании блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартана в дозе 80 мг/сут или телмисартана в дозе 40 мг/сут, или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) фозиноприла в дозе 10 мг/сут.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации. Обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций обеспечена комплексным подходом к исследованию клинического материала, лично выполненного автором и подтвержденного положительным решением Локального этического комитета, на основании четко разработанного протокола и дизайна.

Достоверность результатов подтверждается аргументированными новыми данными, полученными в ходе всестороннего исследования больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, проведенного на базе отделения сердечной недостаточности «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ. В

исследование включены 162 пациента в возрасте 48–78 лет обоего пола с верифицированными диагнозами ИБС и СД 2 типа, подразделенные на группы в зависимости от наличия или отсутствия мультифокального атеросклероза, подвергшиеся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Контрольную группу составили 20 пациентов с ИБС без сахарного диабета.

Цель исследования сформулирована корректно, соответствует теме диссертации, полностью раскрывается в четырех поставленных задачах.

Несомненным достоинством работы является тщательный анализ клинического материала, выполненный автором в динамике с прогностической оценкой результатов через 12 и 36 месяцев наблюдения. Для верификации диагноза ИБС и СД 2 типа был использован широкий спектр современных методов исследования, включающий физикальные, клинико-лабораторные (исследование уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина), функциональные, инструментальные методы, а также иммуноферментные методы для исследования новых маркеров воспаления Лп-ФЛА2 и резистина.

Результаты исследования и сформулированные на их основе научные положения, выводы и практические рекомендации не вызывают сомнений и позволяют решить поставленные цель и задачи в полном объеме, достоверность которых подтверждается современным статистическим анализом данных.

Благодаря такому подходу, автором получены новые данные, свидетельствующие о важности изучения взаимосвязи кардиоваскулярных факторов риска, отягощающих течение сочетанной патологии через активацию внутрисосудистого воспаления и его связующую роль в патофизиологических механизмах неблагоприятного влияния на течение и прогноз коронарного и периферического атеросклероза у больных, перенесших ЧКВ.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Результаты, полученные в диссертационном исследовании, имеют несомненную научную и практическую значимость и могут быть использованы как в клинической практике, так и дальнейших исследованиях.

В области медицинской науки расширяются представления о механизмах

взаимосвязи кардиоваскулярных факторов с выраженностью неспецифического воспаления и метаболическими нарушениями углеводного обмена, неблагоприятно влияющими на течение и прогноз сердечно-сосудистых событий. Это подтверждается участием провоспалительных биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина в патогенезе внутрисосудистого воспаления атероматозной бляшки у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших коронарную реваскуляризацию посредством имплантации стентов.

Оценка выраженности стенозов периферических артерий даже при субклиническом течении атеросклероза является важным патогенетическим фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде после коронарной реваскуляризации. Стеноз экстракардиальных артерий 30% и более перед проведением ЧКВ позволяет выделить особую группу риска среди этих пациентов через год после вмешательства.

Практическая значимость работы заключается в конкретных рекомендациях по использованию новых биомаркеров внутрисосудистого воспаления Лп-ФЛА2 и резистина в качестве наиболее информативных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового ЧКВ у больных ИБС с СД 2 типа. В этом отношении весьма перспективным являются результаты изучения содержания различных уровней провоспалительных биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина в крови больных в идентификации риска не только повреждения атероматозной бляшки, но и в прогнозировании высокой степени риска рестенозирования стентов, степени прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности.

Ценным для науки и практики является вывод о взаимосвязи повышенного уровня Лп-ФЛА2 с повышенной тканевой инсулинорезистентностью у больных СД, что определяется как значимый независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с рецидивами стенокардии после имплантации стента.

Определены перспективы для разработки оптимальных подходов к ранней диагностике и вторичной профилактике сердечно-сосудистых

осложнений. Для практической реализации обоснована эффективность длительной 12-недельной патогенетической терапии с использованием БРА или ИАПФ, обеспечивающих профилактику ишемического и метаболического ремоделирования миокарда, улучшение качества жизни, увеличение физической толерантности, снижение тканевой инсулинорезистентности.

Конкретные рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации. Результаты работы вносят значимый вклад в оценку прогноза и оптимизацию вторичной профилактики больных ИБС с СД 2 типа, перенесших коронарную реваскуляризацию. Основные результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в практической работе специалистов (кардиологов, терапевтов, эндокринологов) медицинских организаций, осуществляющих лечебно-профилактическую помощь на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах лечения и диспансерного наблюдения пациентов, а также в образовательных программах для студентов и врачей и в дальнейших научных разработках.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику и научную деятельность «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ, а также используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертации автором опубликованы 9 научных трудов, включая 5 статей в журналах перечня ВАК Минобрнауки Российской Федерации, получен патент РФ на изобретение. Результаты работы апробированы на конференциях международного, российского и регионального уровня.

Личный вклад соискателя. Личный вклад автора в работу состоит в разработке дизайна исследования, отборе первичного материала и создании базы данных, выполнении всех разделов работы, анализе и интерпретации полученных результатов, статистической обработке материала, а также в подготовке научных публикаций и докладов, написании текста диссертации.

Содержание и оформление диссертации. Работа изложена на 160 страницах компьютерного текста, оформлена в соответствии с требованиями, состоит из введения, 6 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала и методов, результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель включает 76 отечественных и 125 зарубежных источников литературы. Работа наглядно иллюстрирована 39 рисунками и 23 таблицами.

Главы диссертации, в которых освещены результаты полученных данных, структурированы в соответствии с задачами исследования. Авторы раскрывают роль коморбидной патологии в патогенезе мультифокального атеросклероза и отдаленного прогноза после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС СД 2 типа. Отдельные главы посвящены прогностической значимости провоспалительных биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина в развитии стенозирующего атеросклероза после имплантации стентов и стратификации риска коронарного рестеноза, возможностям вторичной медикаментозной профилактики ишемического ремоделирования миокарда. В заключении автор обобщает результаты выполненной работы.

Диссертация соответствует паспорту заявленных специальностей: 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки.

Содержание автореферата и научные труды полностью отражают основные концептуальные положения и структуру диссертации. Автореферат диссертации изложен на 26 страницах, оформлен соответственно требованиям ВАК Российской Федерации.

В тексте рукописи диссертации и автореферата встречаются стилистические, терминологические и технические неточности, повторы фраз, что в целом не снижает качества научной работы.

В плане дискуссии считаю целесообразным обсудить ряд вопросов:

1. Какие методы исследования Вами были использованы для определения содержания в крови биомаркеров внутрисосудистого воспаления липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и резистина?

Возможно ли их применение в качестве предикторов неблагоприятных событий в реальной клинической практике, в частности, в первичном звене медико-санитарной помощи в условиях диспансерного наблюдения пациентов после ЧКВ?

2. Какова тактика лечащего врача при оценке уровня резистина более 5,35 нг/мл и более 8,8 нг/мл в крови у больного?
3. Известно, что механизм действия антигипертензивных препаратов, относящихся к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связан с выраженными органопротективными свойствами. Чем обусловлен выбор профилактической терапии в течение 12 недель у пациентов с ИБС и СД 2 типа после имплантации стентов именно препаратами классов БРА и ИАПФ и оказывают ли эти препараты влияние на показатели биомаркеров внутрисосудистого воспаления?

В целом, актуальность выполненной диссертационной работы позволяет сделать следующее заключение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Насрашвили Натальи Всеволодовны на тему «Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научно-практической задачи, заключающееся в повышении качества прогнозирования развития неблагоприятных коронарных событий и оптимизации лечения после имплантации коронарных стентов у пациентов с коморбидной патологией с использованием новых биомаркеров внутрисосудистого воспаления, имеющее существенное значение для кардиологии и внутренних болезней.

По актуальности темы, научной новизне, методическому уровню, выполненному объему исследований, теоретической и практической

значимости полученных результатов диссертация Насрашвили Н. В. соответствует критериям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842 (в редакциях Постановления от 21.04.2016 г. N 335; от 02.08.2016 г. N 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры общей врачебной практики
и поликлинической терапии
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
Медицинский университет»

Минздрава России

Гарганеева Наталья Петровна



Полное наименование организации и адрес места работы оппонента:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России). Адрес: Россия, Томск, 643050, Московский тракт, д. 2. Телефон сл.: 8 (3822) 473133, электронный адрес: garganeeva@gmail.com