

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Семеновой Юлии Владимировны
на диссертационную работу Насрашвили Натальи Всеволодовны
«Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно-
сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, подвергшихся
эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика»,
представленную 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.

Мы наблюдаем настоящую эпидемию сахарного диабета в двадцать первом веке. Многие исследователи относят эту нозологию к сердечно-сосудистым болезням, протекающим на фоне гипергликемии. Основные осложнения сахарного диабета (СД) носят инвалидизирующий характер, поэтому настоящая работа действительно актуальна. Исследование посвящено оценке особенностей течения ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с нарушениями углеводного обмена, определению предикторов неблагоприятного течения ИБС после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, поиску путей улучшения прогноза у больных ИБС на фоне СД 2 типа.

До сих пор плохо изучены особенности патогенеза, клинической картины и тактики ведения у весьма многочисленных подгрупп больных ИБС с СД 2 типа. Наиболее важный раздел работы посвящен изучению годичной эффективности чрескожного коронарного вмешательства у больных с ИБС на фоне нарушений углеводного обмена, включая гиперинсулинемию, базальную и постпрандиальную гипергликемию, тканевую инсулинорезистентность. Провоспалительный сдвиг у больных СД 2 типа и ИБС является важным фактором, ухудшающим прогноз, поэтому поиск оптимального способа оценки прогноза сердечно-сосудистых

осложнений в течение года после реваскуляризации, несомненно, имеет высокую практическую значимость.

В последние годы было продемонстрировано, что сочетания факторов риска, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое аутоиммунное воспаление, являются патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза. Тем не менее окончательно не определены перечень и целевые уровни провоспалительных медиаторов, к которым следует стремиться практическому врачу у постели больного ИБС. Автор пытается ответить на эти сложные и актуальные вопросы, используя собственный клинический опыт и знания в области кардиологии и терапии. Затронуты некоторые фундаментальные аспекты, раскрыты сложные вопросы патогенеза: диссертантом изучено состояние инсулинорезистентности, процессы воспаления при ИБС на фоне нарушений углеводного обмена, проанализировано влияние интенсивного трехмесячного контроля ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у изучаемой категории больных.

Нарушение углеводного обмена способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза во всех сосудистых регионах. Хорошо известно, что при СД 2 типа атеросклероз чаще имеет мультифокальное распространение и наряду с коронарными артериями поражает некардиальные артериальные бассейны. Коморбидные соматические заболевания — важный прогностический фактор, влияющий на исход основного заболевания (ИБС), требующий дальнейшего изучения. В связи с этим, представленная диссертационная работа Насрашвили Н. В. посвящена актуальной и практически важной проблеме кардиологии: разработке научно обоснованных способов прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений на основе инновационных технологий с использованием новых биомаркеров

внутрисосудистого воспаления у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, после имплантации коронарных стентов.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе, автором впервые рассмотрены аспекты ранней биотехнологической диагностики сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, после имплантации коронарных стентов. Представлены новые данные, свидетельствующие о важной роли малоизученных ранее провоспалительных биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина в патогенезе внутрисосудистого воспаления атероматозной бляшки у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Впервые установлено, что у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, с рецидивами стенокардии после имплантации стентов были повышены уровни провоспалительных биомаркеров, что позволяет в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой коморбидной патологии, выделять группы пациентов с повышенным риском для целевого интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения.

В процессе 12-ти недельной профилактической терапии, включавшей иАПФ фозиноприл, или АРА валсартан, или телмисартан получены данные об эффективности и безопасности профилактического применения комбинированной патогенетической медикаментозной терапии, направленной на предотвращение прогрессирования АГ, улучшение метаболических показателей у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Сопоставление полученных данных с результатами работ других исследователей позволяют автору сделать вывод о том, что определение уровней провоспалительных биомаркеров может быть полезным в идентификации риска повреждения атероматозной бляшки, а также может прогнозировать эскалацию риска дисфункции стентов после коронарной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов по диссертации.

Научные положения и выводы диссертации основаны на достаточном объеме материала. Группы пациентов были сформированы в зависимости от результатов обследования, показателей гемодинамики и назначенного лечения со сроком наблюдения год и более.

В работе применялись современные диагностические методы исследования, статистический анализ проведен с использованием современных подходов, все положения убедительно документированы таблицами и рисунками.

Представленные в диссертации научные положения и выводы являются обоснованными, что определяется достаточной выборкой пациентов, продуманным дизайном исследования. Рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из выводов.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получен патент на изобретение РФ.

Содержание автореферата и публикаций соответствуют материалам диссертации.

Значимость для медицинской науки и практики полученных результатов.

Результаты, полученные в диссертационном исследовании Насрашвили Н. В., имеют несомненную практическую значимость и могут быть широко использованы в клинической практике. Определены перспективы для разработки подходов к ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных после эндоваскулярной реваскуляризации. Установленные количественные значения метаболических биомаркеров – Лп-ФЛА2 и резистина, которые представляются наиболее информативными в разрабатываемом алгоритме прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у

больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Установлено, что выявление стенозов некоронарных сосудистых бассейнов от 30% и более перед проведением коронарной реваскуляризации миокарда позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через год после эндоваскулярного вмешательства. Проведена оценка эффективности трехмесячного патогенетического лечения, включающего блокаторы рениновой системы (фозиноприл, валсартан или телмисартан).

Основные положения работы могут быть рекомендованы к использованию в научно-практической работе на кафедрах кардиологии и эндокринологии медицинских институтов Минздрава России, в учебных курсах преподавания вышеназванных дисциплин как для студентов старших курсов, так и для врачей в ходе последипломной подготовки.

Личный вклад автора состоит в создании дизайна исследования, постановке цели и задач исследования, разработке методического подхода к их выполнению. Диссертантом выполнены самостоятельно сбор, обработка, анализ и интерпретация научных данных, апробация результатов исследования, подготовка научных публикаций и докладов на научных конференциях по выполненной работе.

Общая характеристика диссертации, замечания по содержанию и оформлению.

Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 рисунками, содержит 23 таблицы. Диссертация состоит из введения, глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Указатель литературы включает 76 отечественных и 125 иностранных источника.

Во введении на 11 страницах автор, характеризуя актуальность проблемы, логично приводит к цели и задачам исследования.

В первой главе «Обзор литературы» на 23 страницах приведены современные представления о патогенезе, диагностике и подходах к лечению пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, после имплантации коронарных стентов, а также ранней стратификации риска и профилактики сердечно – сосудистых осложнений данной группы пациентов. В первой части работы автор демонстрирует высокую частоту нарушений углеводного обмена при ИБС, показывает существующие сложности в вопросах лечения ИБС у больных СД 2 типа, что подчеркивает актуальность выполненной работы. Проведен анализ как российских, так и зарубежных современных литературных источников.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» на 14 страницах приведена клинико-анамнестическая характеристика включенных в исследование пациентов, раскрыт дизайн исследования, обозначены критерии включения и исключения в исследование. Автором подробно описаны использованные клинические, инструментальные, лабораторные методы, подходы к статистической обработке полученных результатов. Хотя автор ссылается на рекомендации ЕОК (2012 г.) и отечественные рекомендации по ХСН (2013 г.), в процессе установки диагноза ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка отсутствует определение натрийуретического пептида. В тоже время показатели систолической функции левого желудочка у обследованных не отклонены от нормы в большинстве случаев. К сожалению, не изучена обязательная сегодня оценка скорости клубочковой фильтрации у обследованных больных СД, в работе автор оценивает только уровни креатинина.

Результаты исследования представлены в четырех главах, которые раскрывают сущность работы. Фактические данные, полученные в ходе работы, представлены в виде таблиц и рисунков с последующим обсуждением материала. Значительная часть главы посвящена прогностической значимости новых биомаркеров внутрисосудистого воспаления: Лп-ФЛА2 и резистина крови. Представленные в настоящем

исследовании данные свидетельствуют о том, что повышение уровня маркеров воспаления Лп-ФЛА2 и резистина сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, что в свою очередь позволяет выявить группы пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, нуждающихся в проведении эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящем исследовании представлены результаты использования длительной профилактической комбинированной терапии, включавшей валсартан или телмисартан, или фозиноприл в индивидуально подобранных дозах у больных ИБС, с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием миокарда ЛЖ, подвергшихся ранее коронарной реваскуляризации, коморбидных с АГ и СД 2 типа.

В главе «Обсуждение» на 13 страницах автор, подводит итог проделанной работы, одновременно сопоставляет полученные результаты с подобными работами. Пять выводов являются логичными, обоснованными ответам на поставленные автором задачи.

Выводы сформулированы четко, отражают важнейшие положения проведенного исследования.

Замечания. Принципиальных замечаний к работе и автореферату нет, однако при знакомстве с диссертацией возникли вопросы:

1. Почему больные ИБС, вошедшие в исследование и наблюдавшиеся в течение года, лишь в 37% случаях получали дезагреганты и в 37% случаев статины (по данным таблицы 1 автореферата)? Повлияло ли это на полученные результаты?
2. Какие уровни Лп-ФЛА 2 и резистина следует считать повышенными практическому врачу? Каковы должны быть действия врача после выявления этого повышения? На какие звенья патогенеза должны быть направлены коррегирующие усилия?

Заключение.

Диссертационная работа Насрашвили Н. В. «Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно – сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалифицированной работой, решающей научно-практические задачи современной кардиологии касающиеся повышения качества прогнозирования развития неблагоприятных коронарных событий, улучшение качества жизни пациентов. По актуальности, научной новизне и важности полученных выводов, диссертация Насрашвили Н. В. соответствует п.9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утв. постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г, №842, в редакции от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748) предъявляемых к кандидатским диссертациям, а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05- кардиология, 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки).

Официальный оппонент: 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. Семенова

1.11.2017

Подпись Ю.В. Семёновой заверяю.

Начальник отдела кадров СКБ Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России



С.А. Полех

Семёнова Юлия Владимировна,

636070, пр. Коммунистический, д.151, кв.45

8(3823) 77 99 41

e-mail: SemenovaUV@med.tomsk.ru

Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северская клиническая больница,

Заведующая отделением первичной специализированной

медицинской помощи консультативно-диагностического центра №2