

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора РАН
Климонтова Вадима Валерьевича на диссертацию Горловой Анастасии
Андреевны на тему «Артериальные и венозные тромбоэмболии в условиях
нарушений углеводного и жирового обмена», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 –
кардиология, 14.01.02 – эндокринология**

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности больных сахарным диабетом (СД). Несмотря на тренд к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах, находящихся на постиндустриальной стадии развития, смертность от сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с СД по прежнему значительно превышает общепопуляционные показатели. Во многих случаях, зарегистрированных как смерть «от сердечно-сосудистых причин», конкретная причина смерти пациентов с СД остается не выясненной. Несомненно, в части этих случаев имеют место нераспознанные сосудистые катастрофы: инфаркты, инсульты, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз аорты и других сосудистых бассейнов. Прижизненная диагностика этих состояний затруднена, ургентная помощь оказывается далеко не во всех случаях. Это способствует, с одной стороны, сохранению высокой смертности больных СД от сердечно-сосудистых причин, а с другой, препятствует адекватному статистическому учету причин смерти.

Общеизвестна роль СД в развитии артериальных тромбозов, которая связывается как с изменением агрегатных свойств крови, так и с влиянием гипергликемии на свойства артериальной стенки и липидный обмен. При этом, вопрос о факторах риска, особенностях клинического течения и исходов сосудистых эмболий на фоне СД остается открытым. Известным фактором риска

тромбоэмболий является ожирение, вклад которого в повышение риска сердечно-сосудистых катастроф у лиц с СД 2 типа нуждается в уточнении.

Актуальность проблемы тромбоэмболических осложнений обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями своевременной диагностики. Первичная идентификация эмболии у постели больного практически невозможна без правильной трактовки клинических проявлений. Клиническая семиотика тромбоэмболии неспецифична, так как многие сходные симптомы могут наблюдаться при целом ряде различных патологических состояний. Таким образом, проведение своевременных и правильных профилактических мероприятий может предотвращать преждевременную смерть, увеличить продолжительность жизни, улучшить ее качество, а также снизить экономические затраты на лечение и реабилитацию. Одной из важных задач при разработке научно обоснованных методов медицинской профилактики является изучение факторов риска, способствующих развитию тромбоэмболических осложнений.

Исходя из вышесказанного, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы А.А. Горловой, направленной на изучение особенностей артериальных и венозных тромбоэмболий у лиц с ожирением и СД 2 типа.

Общая методология исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное исследование. Материалом для исследования стали результаты аутопсий 10254 пациентов, скончавшихся в стационарах г. Томска за 9 лет наблюдения. Автором собран и обработан ценный клинический материал: верифицировано 335 случаев тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения и 320 случаев ТЭЛА. В исследование также были включены 105 пациентов с нелетальными случаями ТЭЛА, диагноз которым был поставлен в стационарах города Томска. В общей сложности в работу включены данные о 760 пациентах. При этом проанализированы как материалы историй болезни, так и результаты секционных исследований.

Ретроспективный дизайн исследования позволил автору собрать и проанализировать большой фактический материал. Вместе с тем, подобный дизайн неизбежно накладывает ряд методологических ограничений, связанных с качеством первичных данных. Прежде всего, это касается верификации наличия и отсутствия СД и качества его контроля, о чем соискателю будут заданы вопросы в дискуссии.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе в целом корректно сформулирована цель и задачи исследования. Смущает, что в цель и задачи попала аморфная формулировка «нарушения углеводного обмена». В выводах и положениях говорится о вкладе СД 2 типа в феноменологию тромбозов. Надежно верифицировать другие «нарушения углеводного обмена» (нарушенную толерантность к глюкозе? нарушенную гликемию натощак? гипогликемию? другие нарушения?), с учетом дизайна исследования и характера изучаемой патологии, не представлялось возможным.

Диссертантом проанализирован крайне сложный и гетерогенный клинический материал. Обследованные пациенты имели большое число заболеваний в различных сочетаниях. У части пациентов тромбозы возникли на фоне хирургических вмешательств, у части имела место онкологическая патология, тяжелые инфекции, сепсис. Это многократно усложнило реализацию основной задачи исследования – определить особенности тромбозов у лиц с ожирением и СД 2 типа. Отчасти эту проблему могли бы решить методы многофакторного анализа, с поправками на другие факторы риска. Вызывает возражение методологический прием, использованный для анализа сопряженности тромбозов большого круга кровообращения с СД 2 типа, при котором из анализа были исключены пациенты с ожирением. Ожирение является важнейшим элементом патофизиологии СД 2 типа; исключение больных с ожирением из анализа создает угрозу формирования нерепрезентативной выборки больных.

Тем не менее, в целом, дизайн и методы исследования, использованные в работе, адекватны поставленной цели и задачам. Для выполнения задач набран материал необходимой мощности. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации логично вытекают из результатов диссертационного исследования, основаны на «твердых» статистических данных, соответствуют цели и задачам исследования.

По результатам исследования опубликовано 8 работ в профильных журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследования были доложены автором на выступлениях с устными и стендовыми докладами на конгрессах по кардиологии, эндокринологии.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе А.А. Горловой впервые показано, что у лиц с фибрилляцией предсердий артерио-артериальная тромбоэмболия развивается чаще, чем кардиогенная; продемонстрировано, что ожирение ассоциировано с большей частотой артерио-артериальной церебральной эмболии и наличием V типа атеросклеротических бляшек, характеризующихся разрастанием соединительной ткани. Описаны особенности морфологических изменений в головном мозге при развитии церебральной эмболии на фоне СД 2 типа. Установлено, что наличие ожирения ассоциировано с 3-кратным повышением шансов сочетанного тромбоза артерий и вен, по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Несомненный интерес представляют данные о сопряженности летального исхода при ТЭЛА с неалкогольной жировой болезнью печени и наличием атеросклеротических бляшек IV-VI типов в аорте.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе выявлены закономерности развития и течения тромбоэмболий артерий большого круга кровообращения и ТЭЛА у лиц с ожирением и СД 2 типа, выявлены метаболические и кардиоваскулярные факторы, ассоциированные с развитием тромбоэмболий, идентифицированы группы пациентов с коморбидной

патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза. Установлены закономерности развития тромбоэмболии большого и малого круга кровообращения при наличии фибрилляции предсердий, ожирения и СД 2 типа. Показано, что ожирение ассоциируется с сочетанным поражением магистральных артерий и вен, повышением частоты артерио-артериальной церебральной тромбоэмболии. Неудовлетворительный гликемический контроль у больных СД ассоциирован с повышенным риском летального исхода при ТЭЛА.

Для практического здравоохранения представлены данные о структуре и источниках тромбоэмболий большого круга кровообращения и ТЭЛА, в том числе у больных с СД. Предложена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность развития церебральной и нецеребральной локализации тромбоэмболии артерий большого круга кровообращения, в том числе у коморбидных пациентов, а также прогностическая математическая модель для оценки вероятности развития ТЭЛА из ушка правого предсердия.

Рекомендации по использованию материалов диссертации

Данные диссертационного исследования о факторах риска, особенностях клинического течения и исходах тромбоэмболий артерий большого и малого круга кровообращения у лиц с ожирением и СД должны быть известны широкому кругу специалистов, оказывающим медицинскую помощь этим больным. Основные положения диссертации следует широко внедрять в процесс подготовки клинических ординаторов, а также профессиональной переподготовки врачей по специальностям кардиология, эндокринология, терапия, клиническая патология, сосудистая хирургия, неврология. Основные положения диссертации следует учитывать при разработке клинических рекомендаций по профилактике тромбоэмболических состояний.

Личный вклад в исследование

Личный вклад диссертанта в выполнении работы представляется достаточным. Самостоятельное получение основных результатов исследования

подтверждено анализом отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, самостоятельной разработке дизайна исследования, сбором и анализом данных патологоанатомических исследований и историй болезней, статистической обработкой полученных данных, подготовкой публикаций.

Структура диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа построена по классическому плану и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 217 страницах печатного текста.

Обзор литературы (первая глава) свидетельствует о глубокой проработке литературных источников по проблеме, легко и с интересом читается. При анализе данных литературы диссертант останавливается на нерешенных проблемах в области патогенеза, классификации и клиники эмболий различных сосудистых бассейнов. При этом даются ссылки на популяционные и клинические исследования по проблеме, современные клинические рекомендации. Список литературы содержит 330 источников (50 отечественных и 280 зарубежных). Большая часть источников представлена публикациями последних пяти лет.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов исследования. Здесь дана подробная характеристика процесса сбора материала, включая патологоанатомические и клинические данные. Графически представлен дизайн исследования. Описаны статистические процедуры.

В последующих главах отражены результаты собственных исследований с подробным анализом исследуемых групп, источников эмболии и метаболических нарушений, а также особенности тромбоэмболических осложнений у больных СД 2 типа и ожирением. При изложении результатов исследования автор подробно описывает характер сочетанной патологии, имевшей место у обследованных больных, выделяет источники и факторы риска эмболий. Важно, что при этом

указываются ограничения информации в первичных источниках, что совершенно естественно при ретроспективном дизайне исследования. Глава, посвященная собственным результатам, перегружена цифровым материалом, нередко дублируемым, за которым трудно проследить основную идею изложения. Сравнительный анализ тромбоэмболий у лиц с наличием и отсутствием СД и ожирения украсили бы таблицы, наглядно демонстрирующие количество и проценты больных с изучаемыми событиями в сравниваемых группах и демонстрирующие статистические различия по этим показателям.

В обсуждении результатов автор приводит анализ и интерпретацию полученных данных. При этом подчеркивается коморбидный характер патологии у лиц с тромбоэмболиями, наличие двух или более факторов риска тромбоэмболических осложнений.

В целом диссертация написана достаточно грамотно и профессионально. Имеются лишь некоторые терминологические неточности, например, не ясно, что понимается под термином «кардиоваскулярная форма диабетической кардиомиопатии» (стр. 50).

Содержание автореферата соответствует представленным в диссертации материалам.

При знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов:

1. В работе сравниваются факторы риска и особенности течения тромбоэмболий у пациентов с СД 2 типа и без СД. Однако, как указано в диссертации, у части пациентов сбор анамнеза был затруднен ввиду тяжелого состояния, а часть больных умерли в первые сутки пребывания в стационаре и, соответственно, не были достаточно обследованы. В связи с этим, насколько можно быть уверенным, что статус СД (наличие или отсутствие) во всех случаях был определен корректно?

2. При описании результатов исследования сообщается о том, что у подавляющего большинства больных не были достигнуты целевые значения

гликемии. Что понимается под целевыми значениями гликемии в данном случае? Кем они оценивались (лечащими врачами или исследователем)?

3. Некоторые результаты, описанные в диссертации, требуют разъяснений. На стр. 59 указано: «наличие ожирения у женщин повышало шансы развития эмболического ишемического инсульта в 3 раза, по сравнению с мужчинами». На стр. 129: «Ожирение увеличивало шанс развития ТЭЛА в 2 раза». В работе не анализировался риск развития инсульта и ТЭЛА в тех или иных группах больных. На каких статистических данных основаны процитированные заключения?

4. По Вашим данным, вероятность летального исхода при ТЭЛА трехкратно повышалась при наличии неалкогольной жировой болезни печени. Чем можно это объяснить? По каким данным: клиническим или секционным, был установлен диагноз неалкогольной жировой болезни печени?

Высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Горловой Анастасии Андреевны на тему «Артериальные и венозные тромбозы в условиях нарушений углеводного и жирового обмена» по специальностям 14.01.05 – кардиология, 14.01.02 – эндокринология, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для кардиологии и эндокринологии задача определения особенностей развития тромбозных осложнений у пациентов с метаболическими нарушениями, включая ожирение и СД 2 типа.

Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842, в редакции от 10.01.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор

заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент:

заместитель руководителя филиала по научной работе,
заведующий лабораторией эндокринологии,
Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
доктор медицинских наук, доцент,
профессор РАН



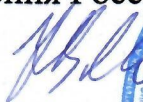
Климонтов Вадим Валерьевич

25.03.2019

Подпись д-ра медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова заверяю

Ученый секретарь

Научно-исследовательского института
клинической и экспериментальной лимфологии –
филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»



Власова Наталья Васильевна



Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной
лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного
учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и
генетики Сибирского отделения Российской академии наук"

Адрес: 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Служебный телефон: +7 (383) 333-42-47

E-mail: lymphology@niikel.ru

Сайт: <http://niikelsoramn.ru/institut/>